# DERIVADOS DE PLADENIOLIDA COMO AGENTES DIRIGIDOS A EMPALMOSOMA PARA TRATAR EL CÁNCER

**[0001]** La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de EE.UU. N.° 62/656,865, presentada el 12 de abril de 2018; la Solicitud Provisional de EE.UU. N.° 62/679,658, presentada el 1 de junio de 2018; la Solicitud Provisional de EE.UU. N.° 62/814,824, presentada el 6 de marzo de 2019; y la Solicitud Provisional de EE.UU. N.° 62/814,828, presentada el 6 de marzo de 2019, todas las cuales se incorporan en el presente documento por referencia.

**[0002]** En el presente documento se divulgan nuevos compuestos orgánicos y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos. Estos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, particularmente cánceres en los que se sabe que son útiles los agentes que se dirigen al espliceosoma y las mutaciones en el mismo. Estos compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer cuando se administran en combinación con al menos una terapia adicional.

**[0003]** En organismos eucariotas, los ARN mensajeros recién sintetizados tienen típicamente múltiples intrones, que se escinden para proporcionar el ARNm maduro. El espliceosoma es un complejo de múltiples subunidades que realiza esta tarea. El espliceosoma consiste en cinco ARN nucleares pequeños (snARN; U1-6) en combinación con una diversidad de proteínas. Se han encontrado mutaciones en los genes del espliceosoma en diversos tipos de cánceres.

**[0004]** Por ejemplo, existen mutaciones en la subunidad 1 del factor de empalme 3B (SF3B1) del espliceosoma en varios cánceres y comprenden una diana para los agentes anticancerosos. Dichos cánceres incluyen, pero

sin limitación, síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia, tal como leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), y leucemia mieloide aguda (AML), y tumores sólidos tales como cáncer de mama y melanoma uveal.

**[0005]** Los compuestos aislados de la bacteria *Streptomyces platensis* (Sakai, Takashi; Sameshima, Tomohiro; Matsufuji, Motoko; Kawamura, Naoto; Dobashi, Kazuyuki; Mizui, Yoshiharu. Pladienolides, New Substances from Culture of *Streptomyces platensis* Mer-11107. I. Taxonomy, Fermentation, Isolation and Screening. *The Journal of Antibiotics*. 2004, Vol. 57, N.° 3.), denominados pladienolidas y descubiertos durante el cribado de inhibidores del promotor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), inhiben la expresión de un gen indicador controlado por el promotor de VEGF humano, cuya inhibición se sabe que es un mecanismo de acción útil para los agentes anticancerosos.

**[0006]** Estos compuestos también inhiben la proliferación de células de glioma humano U251 *in vitro*. El más potente de estos compuestos, pladienolida B, inhibe la expresión génica promovida por VEGF con una $CI_{50}$ de 1.8 nM, e inhibe la proliferación de células de glioma con una $CI_{50}$ de 3.5 nM. Se conoce la estructura de la pladienolida B (Sakai, Takashi; Sameshima, Tomohiro; Matsufuji, Motoko; Kawamura, Naoto; Dobashi, Kazuyuki; Mizui, Yoshiharu. Pladienolides, New Substances from Culture of *Streptomyces platensis* Mer-11107. II. Physico-chemical Properties and Structure Elucidation. *The Journal of Antibiotics*. Vol. 57, N.° 3. (2004)), y se sabe que la pladienolide B se dirige al espliceosoma SF3b para inhibir el corte y empalme y alterar el patrón de la expresión génica (Kotake *et al.*,

"Splicing factor SF3b as a target of the antitumor natural product pladienolide", Nature Chemical Biology 2007, 3, 570-575).

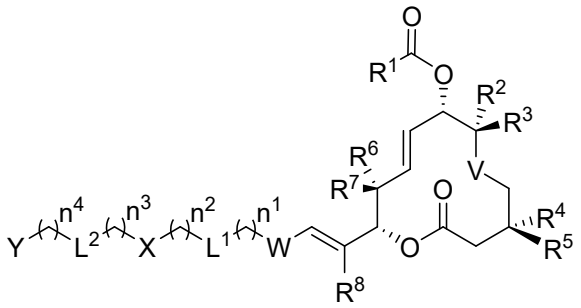
**[0007]** Ciertos compuestos de pladienolida B, así como otros compuestos de pladienolida, son igualmente conocidos, como se divulga en las siguientes solicitudes de patente: WO 2002/060890; WO 2004/011459; WO 2004/011661; WO 2004/050890; WO 2005/052152; WO 2006/009276; WO 2008/126918; y WO 2015/175594. Por ejemplo, un compuesto de pladienolida, (8E,12E,14E)-7-((4-cicloheptilpiperazin-1-il)carbonil)oxi-3,6,16,21-tetrahidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida, también conocido como E7107, es un derivado semisintético del producto natural pladienolida D, y se han informado los resultados de su estudio de Fase I. Como otro ejemplo, el compuesto de pladienolida piridina 4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-((R,2E,4E)-6-(piridin-2-il)hepta-2,4-dien-2-il)oxaciclododec-4-en-6-ilo (también denominado "4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,4E,6S,7R,10R)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-((2E,4E,6R)-6-(piridin-2-il)hepta-2,4-dien-2-il)oxaciclododec-4-en-6-ilo"), también conocido como H3B-8800, ha recibido la designación de fármaco huérfano para el tratamiento de ciertos cánceres hematológicos.

**[0008]** Sin embargo, se necesitan agentes adicionales útiles en el tratamiento del cáncer, particularmente cánceres en los que se sabe que los agentes que se dirigen al espliceosoma y las mutaciones en el mismo son útiles.

**[0009]** El bloqueo de puntos de control inmunes (ICB) ha demostrado recientemente ser un cambio de

paradigma para el tratamiento de varios tipos diferentes de cáncer. Sin embargo, no todos los pacientes demuestran respuestas sólidas/duraderas al ICB. Véanse, por ejemplo, Zappasodi, R. *et al.* Emerging Concepts for Immune Checkpoint Blockade-Based Combination Therapies. *Cancer Cell* 33, 581-598, doi:10.1016/j.ccell.2018.03.005 (2018); y Wolchok, J. D. *et al.* Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 377, 1345-1356, doi:10.1056/NEJMoa1709684 (2017). Por lo tanto, también existe la necesidad de descubrir agentes terapéuticos complementarios para administrar en combinación con ICB o cualquier otra terapia para mejorar y/o maximizar la respuesta del paciente.

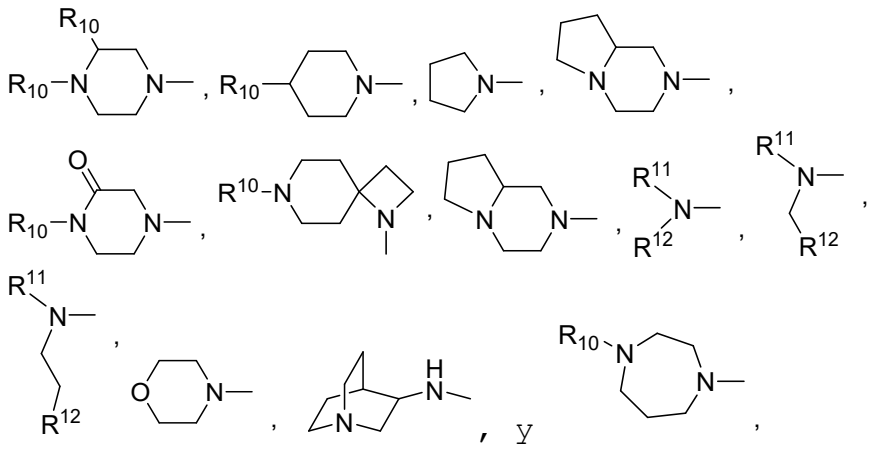
**[0010]** Se describen en el presente documento compuestos de Fórmula I:



I

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

$R^1$ se elige entre:



cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos cicloalquilo $C_3$-$C_8$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos dimetilamino, y grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$;

$R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, y $R^7$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos -O-$R^{10}$, y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$R^8$, $R^9$, y $R^{13}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$R^{10}$ se elige entre hidrógeno, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos aminoalquilo $C_1$-$C_6$, grupos alquilamino $C_1$-$C_6$, grupos de ácido alquil $C_1$-$C_6$ carboxílico, grupos cicloalquilo $C_3$-$C_8$, grupos bencilo, grupos heterociclilo $C_3$-$C_8$, grupos -$CH_2$-heterociclilo $C_3$-$C_8$, grupos -C(O)-heterociclilo $C_3$-$C_8$, grupos acilo, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, -$CD_3$, y grupos -C(O)-$NR^{11}R^{12}$;

$R^{11}$ y $R^{12}$ se eligen independientemente entre hidrógeno, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos aminoalquilo $C_1$-$C_6$, grupos alquilamino $C_1$-$C_6$, grupos cicloalquilo $C_3$-$C_8$, y grupos heterociclilo $C_3$-$C_8$;

V se elige entre $-CH_2-$ y $-N(R^9)-$;

W se elige entre carbociclos de 3 a 8 miembros y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$;

X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace, hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos $-SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^1$ y $L^2$ se eligen cada uno independientemente entre un enlace, –O–, –C(O)–, –C(O)O–, $-N(R^{13})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{13})-$, $-N(R^{13})-S(O_2)-$, $-S(O_2)-N(R^{13})-$, $-S(O_2)-$, y $-N(R^{13})-$; y

cada n se elige independientemente de 0 a 4.

**[0011]** También se divulgan en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden además al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**[0012]** También se divulgan en el presente documento métodos para tratar un sujeto con cáncer que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, el cáncer se elige entre síndrome mielodisplásico, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mieloide aguda, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de mama, melanoma uveal, cáncer gástrico, colangiocarcinoma y/o cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, el cáncer se elige entre cánceres que dan positivo para una o más mutaciones en el gen o proteína de la subunidad 1 del factor de empalme 3B (SF3B1). En algunas realizaciones, el cáncer se elige entre cánceres que dan positivo para una o más mutaciones en un gen o proteína de espliceosoma, tales como las enumeradas en la Tabla 1. En algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, induce al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T.

**[0013]** También se divulga en el presente documento el uso de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en un método de tratamiento terapéutico, por ejemplo, tratamiento para un cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer se elige entre síndrome mielodisplásico, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mieloide aguda, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer

de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de mama, melanoma uveal, cáncer gástrico, colangiocarcinoma y/o cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, el cáncer se elige entre cánceres que dan positivo para una o más mutaciones en el gen o proteína de la subunidad 1 del factor de empalme 3B (SF3B1). En algunas realizaciones, el cáncer se elige entre cánceres que dan positivo para una o más mutaciones en un gen o proteína de espliceosoma, tales como las enumeradas en la Tabla 1. En algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, induce al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T.

**[0014]** También se divulga en el presente documento al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en la preparación de un medicamento. En algunas realizaciones, el medicamento es útil para el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer se elige entre síndrome mielodisplásico, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mieloide aguda, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de mama, melanoma uveal, cáncer gástrico, colangiocarcinoma y/o cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, el cáncer se elige entre cánceres que dan positivo para una o más mutaciones en el gen o proteína de la subunidad 1 del factor de empalme 3B (SF3B1). En algunas realizaciones, el cáncer se elige entre cánceres que dan positivo para una o más mutaciones en un gen o proteína de espliceosoma, tales como las enumeradas en la Tabla 1. En

algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, induce al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T.

**[0015]** También se divulgan en el presente documento usos de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para dirigirse al espliceosoma, por ejemplo, la subunidad 1 del espliceosoma SF3B.

**[0016]** También se divulgan en el presente documento métodos para inducir al menos un neoantígeno, que comprenden poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, dicho contacto puede inducir la producción de al menos un neoantígeno.

**[0017]** También se divulgan en el presente documento métodos para inducir al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T en un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico, que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0018]** También se divulgan en el presente documento métodos para tratar un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de

Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde la administración puede dar como resultado inducir al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T. En algunas realizaciones, el método también puede comprender detectar uno o más neoantígenos y/o una respuesta de linfocitos T en el sujeto después de la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, el método también puede comprender continuar la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, si se detectan uno o más neoantígenos y/o una respuesta de linfocitos T.

**[0019]** También se proporcionan en el presente documento métodos para tratar un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico, que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0020]** También se proporcionan en el presente documento vacunas de neoantígeno que comprenden al menos un péptido de neoantígeno. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno comprende una secuencia de neoantígeno modificada o novedosa inducida al poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0021]** Los métodos y usos proporcionados en el presente documento, en algunas realizaciones, pueden comprender además administrar al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, los métodos y usos proporcionados en el presente documento pueden dar como resultado una menor toxicidad sistémica y/o una mejor tolerancia.

**[0022]** También se divulga en el presente documento un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y al menos una terapia adicional.

**[0023]** También se divulga en el presente documento un método para tratar un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico que comprende administrar al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y al menos una terapia adicional.

**[0024]** Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique de otro modo.

**[0025]** Como se describe en el presente documento, los compuestos se pueden sustituir con uno o más sustituyentes, tales como los que se ilustran generalmente en el presente documento, o como se ilustra mediante clases, subclases y especies particulares de la divulgación. En general, el término "sustituido" se refiere al reemplazo de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A

menos que se indique de otro modo, un grupo sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente elegido entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta divulgación son aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

**[0026]** "Estable" se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente química y/o físicamente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos divulgados en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

**[0027]** "Isómeros" se refiere a compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos y, por lo tanto, el mismo peso molecular, pero que difieren con respecto a la disposición o configuración de los átomos. "Estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen la misma conectividad atómica pero diferentes disposiciones de sus átomos en el espacio. "Diastereoisómeros" o "diastereómeros" se refieren a estereoisómeros que no son enantiómeros. "Enantiómeros" se refiere a estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. "Isómeros geométricos" se refiere a isómeros cis-trans que tienen diferentes posiciones de los grupos con respecto a un doble enlace o anillo o átomo central.

**[0028]** Los enantiómeros que se indican en el presente documento pueden incluir isómeros "enantioméricamente puros" que comprenden sustancialmente un enantiómero individual, por ejemplo, mayor o igual al 90 %, 92 %, 95 %, 98 % o al 99 %, o igual al 100 % de un enantiómero individual, en un centro o centros asimétricos particulares. Un "centro asimétrico" o "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono tetraédrico que comprende cuatro sustituyentes diferentes.

**[0029]** "Estereoméricamente puro", como se usa en el presente documento, significa un compuesto o composición del mismo que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. En algunas realizaciones, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de diastereómeros y sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. En algunas realizaciones, un compuesto estereoméricamente puro comprende más de aproximadamente el 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20 % en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, tal como más de aproximadamente el 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10 % en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, adicionalmente, tal como más de aproximadamente el 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5 % en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, y además, tal como más de aproximadamente el 97 % en peso de

un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3 % en peso de los demás estereoisómeros del compuesto. Véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. N.° 7,189,715.

**[0030]** "R" y "S" como términos que describen isómeros son descriptores de la configuración estereoquímica en un átomo de carbono sustituido asimétricamente. La designación de un átomo de carbono asimétricamente sustituido como "R" o "S" se realiza mediante la aplicación de las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog, bien conocidas por los expertos en la técnica, y descritas en la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry. Sección E, Stereochemistry.

**[0031]** "Óxido de amina" o "*N*-óxido de amina" o "*N*-óxido" es un compuesto químico que contiene el grupo funcional $R^3N^+-O^-$, un enlace N-O con tres cadenas laterales adicionales de hidrógeno y/o hidrocarburo unidas a N. A menudo se escribe como $R^3N\rightarrow O$.

**[0032]** "Ar" o "arilo" se refieren a un resto carbocíclico aromático que tiene uno o más anillos cerrados. Los ejemplos incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantracenilo, bifenilo y pirenilo. En ciertas realizaciones, los grupos arilo contienen 6 átomos de carbono ("arilo $C_6$").

**[0033]** "Alquilo" o "grupo alquilo", como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal, ramificada o cíclica que está completamente saturada. En ciertas realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-8 átomos de carbono ("alquilo $C_1$-$C_8$"). En ciertas realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-6 átomos de carbono ("alquilo $C_1$-$C_6$"). En ciertas realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-3

átomos de carbono. Aún en otras realizaciones, los grupos alquilo contienen 2-3 átomos de carbono, y todavía en otras realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-2 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el término "alquilo" o "grupo alquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo. En ciertas realizaciones, los grupos cicloalquilo contienen 3-8 átomos de carbono ("cicloalquilo $C_3$-$C_8$"). En ciertas realizaciones, los grupos cicloalquilo contienen 3-6 átomos de carbono ("cicloalquilo $C_3$-$C_6$"). Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo ejemplares incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, ciclopropilo y ciclohexilo.

**[0034]** "Alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido a la cadena de carbono principal a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi").

**[0035]** "Carbociclo", como se usa en el presente documento, incluye grupos tanto grupos aromáticos (por ejemplo, arilo) como no aromáticos (por ejemplo, cicloalquilo). En ciertas realizaciones, los grupos carbociclo contienen 3-10 átomos de carbono ("carbociclo de 3 a 10 miembros"). En ciertas realizaciones, los grupos carbociclo contienen 3-8 átomos de carbono ("carbociclo de 3 a 8 miembros"). En ciertas realizaciones, los grupos carbociclo contienen 3-6 átomos de carbono ("carbociclo de 3 a 6 miembros"). En ciertas realizaciones, los grupos carbociclo contienen 3-5 átomos de carbono ("carbociclo de 3 a 5 miembros").

**[0036]** "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halo (F, Cl, Br, I). Por ejemplo, "fluorometilo" se refiere a un grupo metilo

sustituido con uno o más átomos de flúor (por ejemplo, monofluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo).

**[0037]** "Heteroátomo" se refiere a O, S o N.

**[0038]** "Heteroarilo" se refiere a un resto cíclico que tiene uno o más anillos cerrados, con uno o más heteroátomos (oxígeno, nitrógeno o azufre) en al menos uno de los anillos, donde al menos uno de los anillos es aromático, y donde el anillo o los anillos independientemente pueden fusionarse y/o puentearse. Los ejemplos incluyen, sin limitación, tiofenilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo.

**[0039]** "Heterociclilo" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, significa un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico, o un heterociclo tricíclico que contiene al menos un heteroátomo en el anillo. Los heterociclos pueden ser aromáticos (por ejemplo, heteroarilo) o no aromáticos. En ciertas realizaciones, los grupos heterociclo contienen 2-10 átomos de carbono, 3-10 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 3-8 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono, 3-6 átomos de carbono, 2-4 átomos de carbono, 3-4 átomos de carbono, o 3 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el heterociclo puede ser un anillo de 3-10 miembros, un anillo de 3-8 miembros, un anillo de 3-6 miembros, un anillo de 3-4 miembros, o un anillo de 3 miembros.

**[0040]** El heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6, 7, u 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo elegido independientemente entre O, N, y S. En algunas realizaciones, el heterociclo es un anillo de 3 o 4 miembros que contiene un heteroátomo elegido entre O, N y S. En algunas realizaciones, el heterociclo es un anillo de 5 miembros que contiene cero o un doble enlace y uno, dos o

tres heteroátomos elegidos entre O, N y S. En algunas realizaciones, el heterociclo es un anillo de 6, 7 u 8 miembros que contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre O, N y S. Ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, pero sin limitación, azetidinilo, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, dihidropiranilo (incluyendo 3,4-dihidro-2H-piran-6-ilo), 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo (incluyendo tetrahidro-2H-piran-4-ilo), tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1 –dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolinsulfona), tiopiranilo, y tritianilo.

**[0041]** Los heterociclos bicíclicos de la presente divulgación están ilustrados por un heterociclo monocíclico condensado a un grupo arilo, o un heterociclo monocíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico condensado a un cicloalquenilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico. Ejemplos representativos de heterociclos bicíclicos incluyen, pero sin limitación, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzoditiolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo.

**[0042]** En algunas realizaciones, el heterociclo bicíclico es un espiroheterociclo. Como se conoce en la técnica, un heterociclo "espiro" es un resto bicíclico con anillos conectados a través de un solo átomo. El átomo de conexión también se denomina espiroátomo y, con mayor frecuencia, es un átomo cuaternario tal como carbono o nitrógeno. Los compuestos espiro pueden designarse con el infijo espiro seguido de corchetes que contienen el número de átomos en el anillo más pequeño y el número de átomos en el anillo más grande, excluyendo el propio espiroátomo; los números están separados por un punto. Ejemplos de dichos compuestos incluyen, pero sin limitación, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano.

**[0043]** El heterociclo tricíclico es un heterociclo bicíclico condensado a un grupo arilo, o un heterociclo bicíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo bicíclico condensado a un cicloalquenilo monocíclico, o un heterociclo bicíclico condensado a un heterociclo monocíclico. Ejemplos representativos de heterociclos tricíclicos incluyen, pero sin limitación, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1 H-carbazolilo, 5a,6,7,8,9,9a-hexahidrodibenzo[b,d]furanilo, y 5a,6,7,8,9,9a-hexahidrodibenzo[b, d]tienilo.

**[0044]** Los grupos heterociclo de la presente divulgación están conectados al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre sustituible contenido dentro de los grupos, y pueden contener uno o dos puentes alquileno de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, cada uno de los cuales une dos átomos de carbono no adyacentes de los grupos. Ejemplos de dichos grupos heterociclo "puenteados" incluyen, pero sin limitación,

oxatriciclo[3.3.1.1 $^{3,7}$]decilo (incluyendo 2-oxatriciclo[3.3.1. $1^{3,7}$]decilo), 2,4-dioxabiciclo[4.2.1]nonilo, oxabiciclo[2.2.1]heptilo (incluyendo 2-oxabiciclo[2.2. 1]heptilo) y 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano.

**[0045]** En los heteroarilos y heterociclos anteriores, los átomos de nitrógeno o azufre se pueden oxidar opcionalmente a diversos estados de oxidación. En un ejemplo específico, el grupo $S(O)_{0-2}$ se refiere a -S-(sulfuro), -S(O)-(sulfóxido), y $-SO_2-$(sulfona), respectivamente. Por conveniencia, se pretende que los nitrógenos, en particular, pero no exclusivamente, los definidos como nitrógenos aromáticos anulares, incluyan las correspondientes formas de N-óxido. Por lo tanto, para un compuesto de la divulgación que tiene, por ejemplo, un anillo de piridilo; el correspondiente N-óxido de piridilo está destinado a incluirse como otro compuesto de la divulgación.

**[0046]** "Tratamiento", "tratar" o "que trata" el cáncer se refiere a revertir (por ejemplo, superar un bloqueo de diferenciación de las células), aliviar (por ejemplo, aliviar uno o más síntomas, tal como fatiga por anemia, recuento sanguíneo bajo, etc.) y/o retrasar la progresión de (por ejemplo, retrasar la progresión de la afección tal como transformación en AML) un cáncer como se describe en el presente documento.

**[0047]** "Sujeto", como se usa en el presente documento, significa un sujeto animal, tal como un sujeto mamífero, y particularmente seres humanos.

**[0048]** El término "anticuerpo" se usa en el sentido más amplio para referirse a una molécula de inmunoglobulina que reconoce y se une específicamente a una diana, tal como

una proteína, polipéptido, carbohidrato, polinucleótido, lípido o combinaciones de los anteriores, a través de al menos un sitio de reconocimiento de antígeno dentro de la región variable de la molécula de inmunoglobulina. La cadena pesada de un anticuerpo está compuesta por un dominio variable de cadena pesada ($V_H$) y una región constante de cadena pesada ($C_H$). La cadena ligera está compuesta por un dominio variable de cadena ligera ($V_L$) y un dominio constante de cadena ligera ($C_L$). Para los propósitos de esta solicitud, los dominios variables maduros de cadena pesada y cadena ligera comprenden cada uno tres regiones determinantes de complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) dentro de cuatro regiones marco (FR1, FR2, FR3 y FR4) dispuestas desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, y FR4. Un "anticuerpo" puede ser de origen natural o artificial, tal como los anticuerpos monoclonales producidos mediante tecnología de hibridomas convencional. El término "anticuerpo" incluye anticuerpos monoclonales de longitud completa y anticuerpos policlonales de longitud completa, así como fragmentos de anticuerpos tales como Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv y anticuerpos monocatenarios. Un anticuerpo puede ser una cualquiera de las cinco clases principales de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG, e IgM, o subclases de las mismas (por ejemplo, los isotipos IgG1, IgG2, IgG3, IgG4). El término incluye además anticuerpos humanos, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados y cualquier molécula de inmunoglobulina modificada que contenga un sitio de reconocimiento de antígeno, siempre que demuestre la actividad biológica deseada (por ejemplo, se una al antígeno diana, se internalice dentro de una célula que expresa el antígeno diana).

**[0049]** "Vehículo farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que está formulado. Los portadores farmacéuticamente aceptables, adyuvantes o vehículos que pueden usarse en las composiciones de esta divulgación incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, ciclodextrinas, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

**[0050]** Una "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal que conserva la actividad biológica deseada del compuesto precursor y no imparte efectos toxicológicos no deseados. Ejemplos de dichas sales son: (a) sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similares; y sales formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido palmítico, ácido algínico, ácido

poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido poligalacturónico, y similares; y (b) sales formadas a partir de aniones elementales tales como cloro, bromo y yodo. Véanse, por ejemplo, Haynes *et al.*, "Commentary: Occurrence of Pharmaceutically Acceptable Anions and Cations in the Cambridge Structural Database", J. Pharmaceutical Sciences, vol. 94, n.° 10 (2005), y Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharmaceutical Sciences, vol. 66, n.° 1 (1977), que se incorporan por referencia en el presente documento.

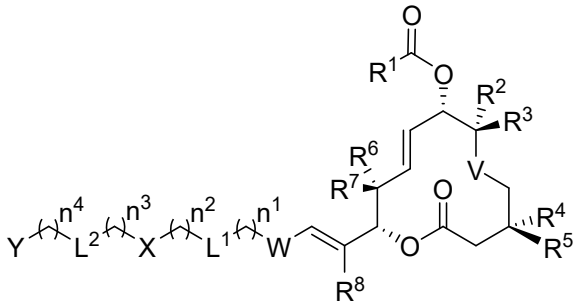
**[0051]** A menos que se indique de otro modo, la nomenclatura utilizada para describir grupos químicos o restos como se usa en el presente documento sigue la convención donde, leyendo el nombre de izquierda a derecha, el punto de unión al resto de la molécula está en el lado derecho del nombre. Por ejemplo, el grupo "(alcoxi $C_{1-3}$)-alquilo $C_{1-3}$" está unido al resto de la molécula en el extremo alquilo. Ejemplos adicionales incluyen metoxietilo, donde el punto de unión está en el extremo etilo, y metilamino, donde el punto de unión está en el extremo amina.

**[0052]** A menos que se indique de otro modo, cuando un grupo químico se describe por su fórmula o estructura química con un resto de enlace terminal indicado por "–", se entenderá que "–" representa el punto de unión.

**[0053]** A menos que se indique de otro modo, los compuestos representados en el presente documento incluyen todas las formas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E), e isómeros

conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la divulgación. A menos que se indique de otro modo, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la divulgación están dentro del alcance de la divulgación. Además, a menos que se indique de otro modo, las estructuras representadas en el presente documento incluyen compuestos que se diferencian únicamente por la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las fórmulas divulgadas en el presente documento, excepto para el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con $^{13}C$ o $^{14}C$, están dentro del alcance de esta divulgación.

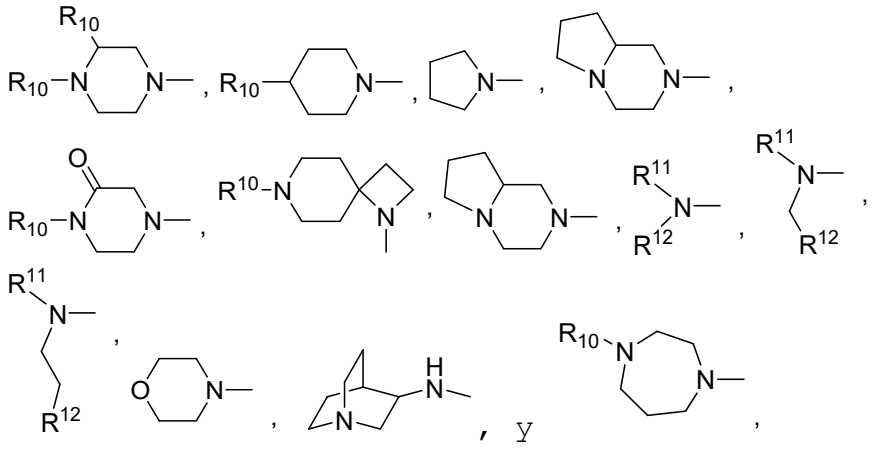
**[0054]** En el presente documento de acuerdo con algunas realizaciones, se proporcionan compuestos de Fórmula I:




I

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

$R^1$ se elige entre:



cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos cicloalquilo $C_3$-$C_8$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos dimetilamino, y grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$;

$R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, y $R^7$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos -O-$R^{10}$, y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$R^8$, $R^9$, y $R^{13}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$R^{10}$ se elige entre hidrógeno, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos aminoalquilo $C_1$-$C_6$, grupos alquilamino $C_1$-$C_6$, grupos de ácido alquil $C_1$-$C_6$ carboxílico, grupos cicloalquilo $C_3$-$C_8$, grupos bencilo, grupos heterociclilo $C_3$-$C_8$, grupos -$CH_2$-heterociclilo $C_3$-$C_8$, grupos -C(O)-heterociclilo $C_3$-$C_8$, grupos acilo, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, -$CD_3$, y grupos -C(O)-$NR^{11}R^{12}$;

$R^{11}$ y $R^{12}$ se eligen independientemente entre hidrógeno, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos aminoalquilo $C_1$-$C_6$, grupos alquilamino $C_1$-$C_6$, grupos cicloalquilo $C_3$-$C_8$, y grupos heterociclilo $C_3$-$C_8$;

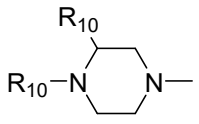
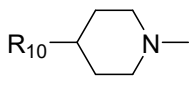
V se elige entre -$CH_2$- y -N($R^9$)-;

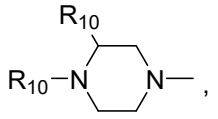
W se elige entre carbociclos de 3 a 8 miembros y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$;

X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace, hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos $-SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^1$ y $L^2$ se eligen cada uno independientemente entre un enlace, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-N(R^{13})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{13})-$, $-N(R^{13})-S(O_2)-$, $-S(O_2)-N(R^{13})-$, $-S(O_2)-$, y $-N(R^{13})-$; y

cada n se elige independientemente de 0 a 4.

En algunas realizaciones, $R^1$ en los compuestos de Fórmula I se elige entre  , y  . En algunas realizaciones, $R^1$ en los compuestos de Fórmula I está sustituido con uno a tres grupos elegidos entre halógenos y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

**[0055]** En algunas realizaciones, $R^1$ en los compuestos de Fórmula I está  sustituido con 1 a 3 grupos elegidos entre grupos alquilo $C_1$-$C_6$, donde $R^{10}$ es metilo. En algunas realizaciones, $R^1$ en los compuestos de Fórmula I está sin sustituir.

**[0056]** En algunas realizaciones, $R^2$ y $R^3$ en los compuestos de Fórmula I son metilo e hidrógeno, respectivamente.

**[0057]** En algunas realizaciones, R4 y R5 en los compuestos de Fórmula I son hidrógeno e hidroxilo, respectivamente.

**[0058]** En algunas realizaciones, $R^6$ y $R^7$ en los compuestos de Fórmula I son hidrógeno y metilo, respectivamente

**[0059]** En algunas realizaciones, $R^8$ en los compuestos de Fórmula I es metilo.

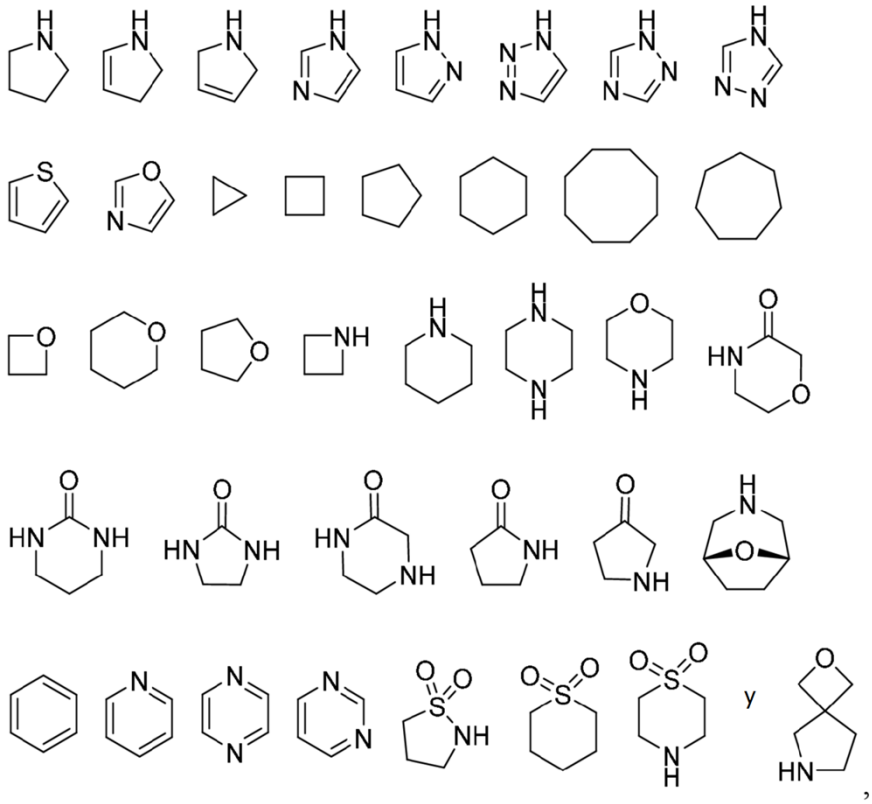
**[0060]** En algunas realizaciones, V en los compuestos de Fórmula I es $-CH_2-$.

**[0061]** En algunas realizaciones, W en los compuestos de Fórmula I se elige entre un anillo de benceno, anillo de piridina, anillo de bencimidazol, anillo de benzotriazol, anillo de indazol, anillo de 1,2,3,6-tetrahidropiridina, y anillo de imidazopiridina, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$.

**[0062]** En algunas realizaciones, W en los compuestos de Fórmula I es un anillo de benceno, que puede

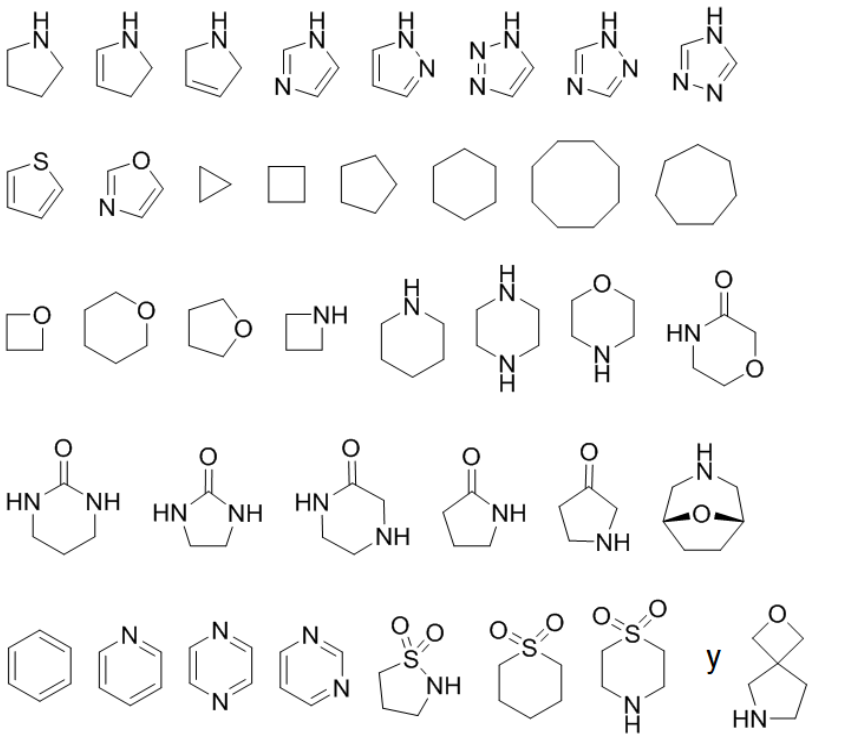
estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos entre halógenos y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

**[0063]** En algunas realizaciones, X e Y en los compuestos de Fórmula I se eligen cada uno independientemente entre un enlace,



cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

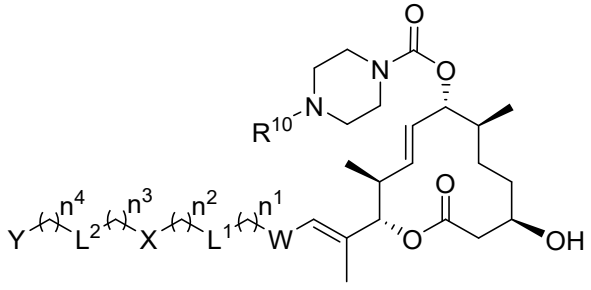
**[0064]** En algunas realizaciones, Y en los compuestos de Fórmula I es hidrógeno, y X en los compuestos de Fórmula I se elige entre:




cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -S($O_2$)-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

**[0065]** En algunas realizaciones, Y en los compuestos de Fórmula I es hidrógeno, y X en los compuestos de Fórmula I es un enlace.

**[0066]** En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I se eligen entre compuestos de Fórmula IIa:



IIa

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

$R^{10}$ se elige entre hidrógeno y metilo;

W se elige entre carbociclos de 3 a 8 miembros y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$;

X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace, hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos $-SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^1$ y $L^2$ se eligen cada uno independientemente entre un enlace, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-N(R^{13})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{13})-$, $-N(R^{13})-S(O_2)-$, $-S(O_2)-N(R^{13})-$, $-S(O_2)-$, y $-N(R^{13})-$, donde $R^{13}$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$; y

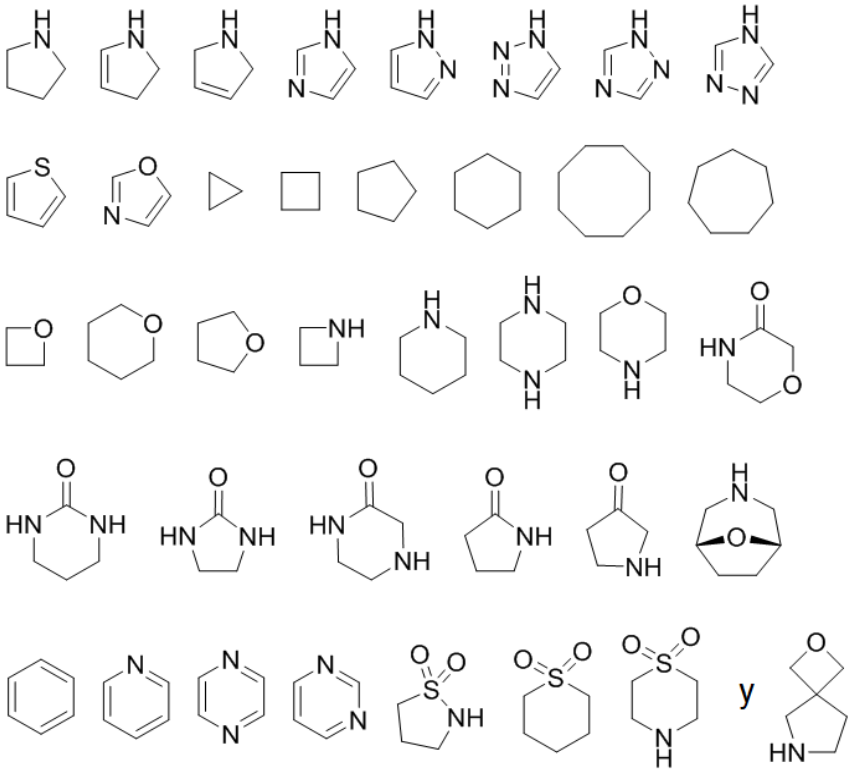
cada n se elige independientemente de 0 a 4.

**[0067]** En algunas realizaciones, W en los compuestos de Fórmula IIa se elige entre un anillo de benceno, anillo de piridina, anillo de bencimidazol, anillo

de benzotriazol, anillo de indazol, anillo de 1,2,3,6-tetrahidropiridina, y anillo de imidazopiridina, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$.

**[0068]** En algunas realizaciones, W en los compuestos de Fórmula IIa es un anillo de benceno, que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos entre halógenos y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

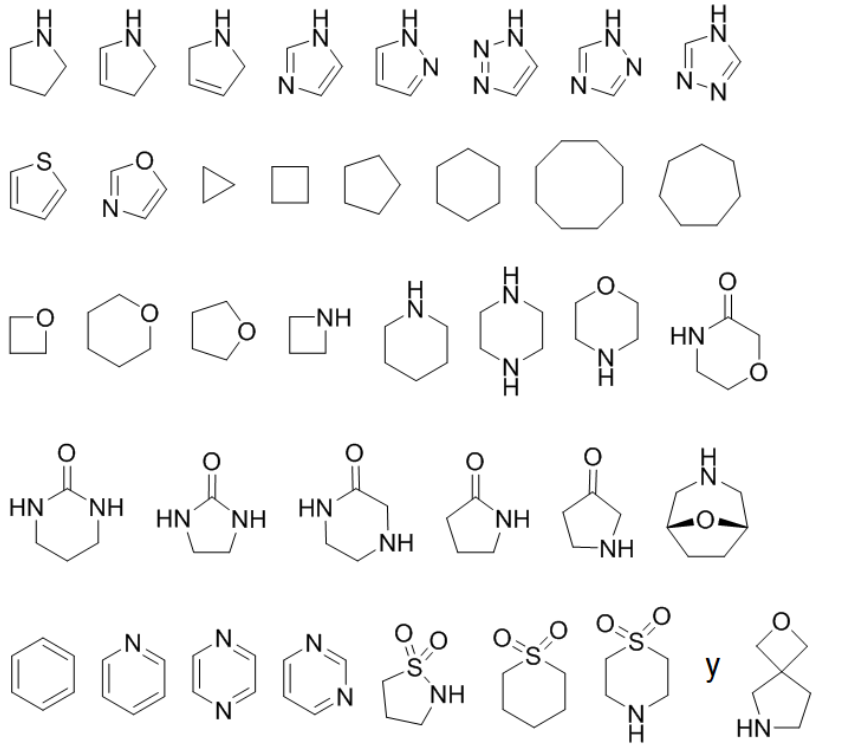
**[0069]** En algunas realizaciones, X e Y en los compuestos de Fórmula IIa se eligen cada uno independientemente entre un enlace,




, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-

$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

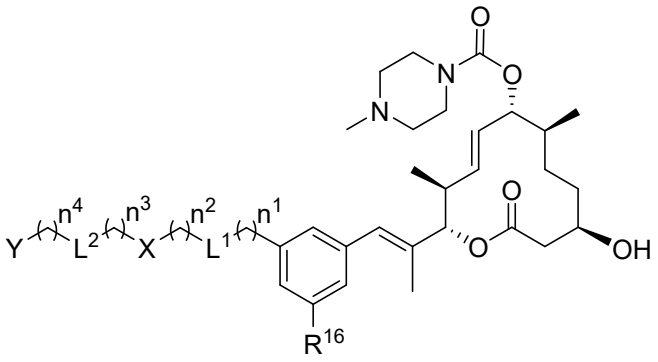
**[0070]** En algunas realizaciones, Y en los compuestos de Fórmula IIa es hidrógeno, y X en los compuestos de Fórmula IIa se elige entre:




cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -S($O_2$)-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

**[0071]** En algunas realizaciones, Y en los compuestos de Fórmula IIa es hidrógeno, y X en los compuestos de Fórmula IIa es un enlace.

**[0072]** En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I se eligen entre compuestos de Fórmula IIb:



IIb

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

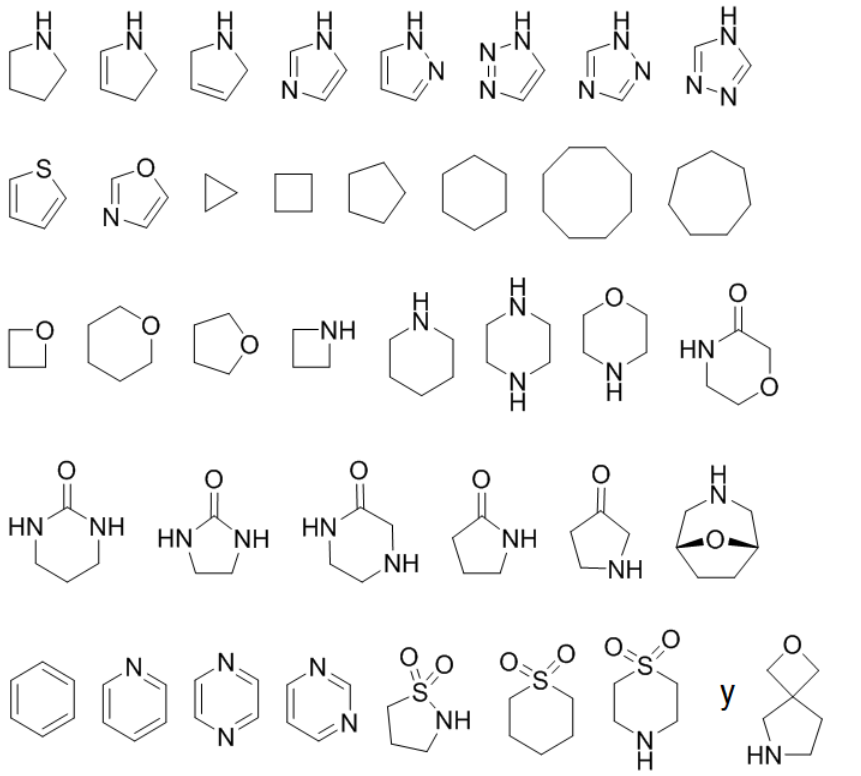
$R^{16}$ se elige entre hidrógeno y flúor;

X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace, hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos –$NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^1$ y $L^2$ se eligen cada uno independientemente entre un enlace, –O–, –C(O)–, –C(O)O–, -$N(R^{13})$-C(O)-, -C(O)-$N(R^{13})$-, -$N(R^{13})$-$S(O_2)$-, -$S(O_2)$-$N(R^{13})$-, -$S(O_2)$-, y -$N(R^{13})$-, donde $R^{13}$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$; y

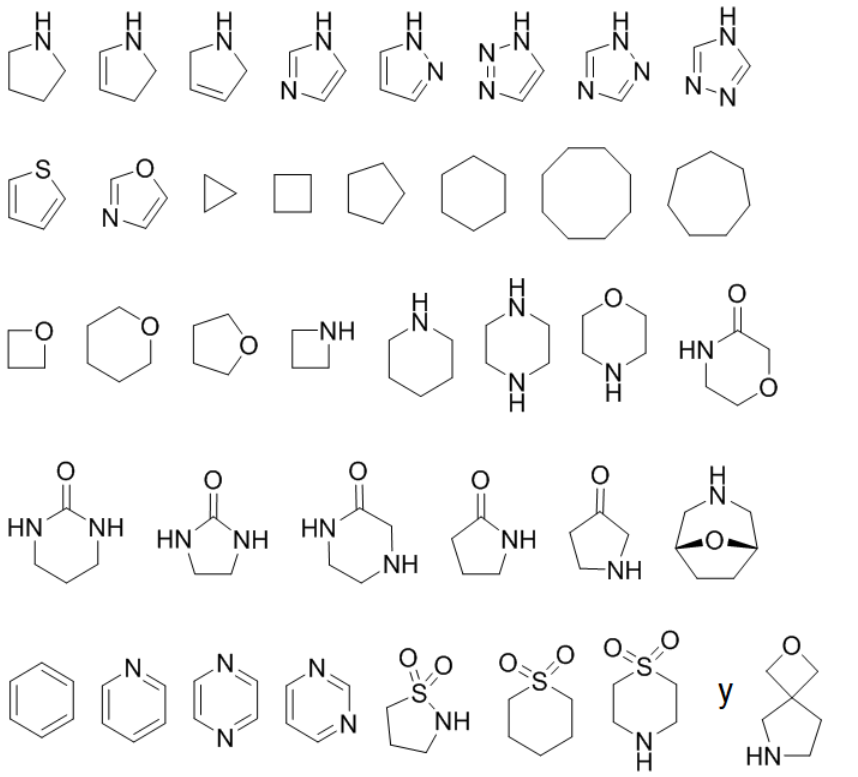
cada n se elige independientemente de 0 a 4.

**[0073]** En algunas realizaciones, X e Y en los compuestos de Fórmula IIb se eligen cada uno independientemente entre un enlace,




cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

**[0074]** En algunas realizaciones, Y en los compuestos de Fórmula IIb es hidrógeno, y X en los compuestos de Fórmula IIb se elige entre:

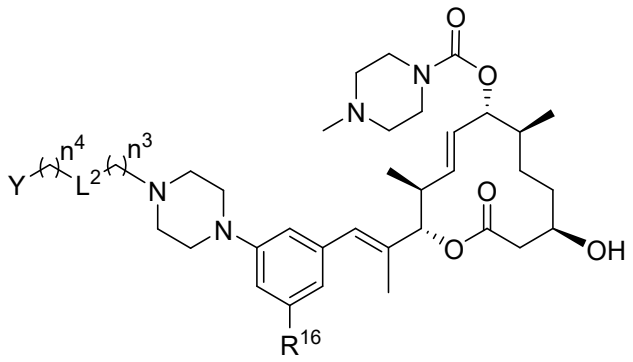



cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -S($O_2$)-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

**[0075]** En algunas realizaciones, Y en los compuestos de Fórmula IIb es hidrógeno, y X en los compuestos de Fórmula IIb es un enlace.

**[0076]** En algunas realizaciones, $R^{16}$ en los compuestos de Fórmula IIb es flúor.

**[0077]** En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I se eligen entre compuestos de Fórmula IIc:



IIc

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

$R^{16}$ se elige entre hidrógeno y flúor;

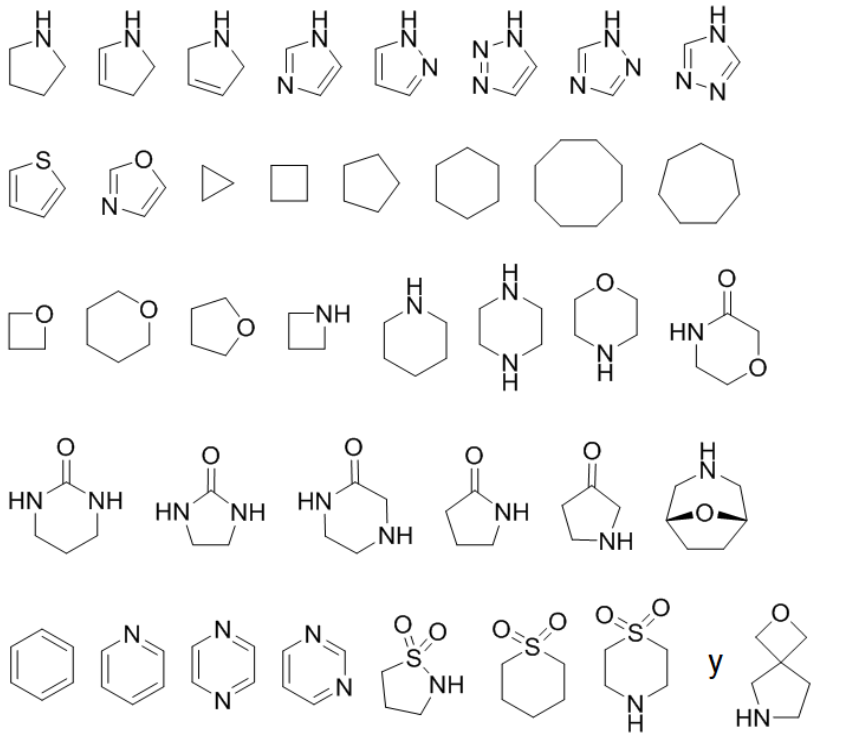
Y se elige entre hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos $-SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^2$ se elige entre un enlace, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, $-N(R^{13})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{13})-$, $-N(R^{13})-S(O_2)-$, $-S(O_2)-N(R^{13})-$, $-S(O_2)-$, y $-N(R^{13})-$, donde $R^{13}$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$n^3$ es 0; y

$n^4$ se elige entre 0 a 4.

**[0078]** En algunas realizaciones, Y en los compuestos de Fórmula IIc se elige entre hidrógeno,

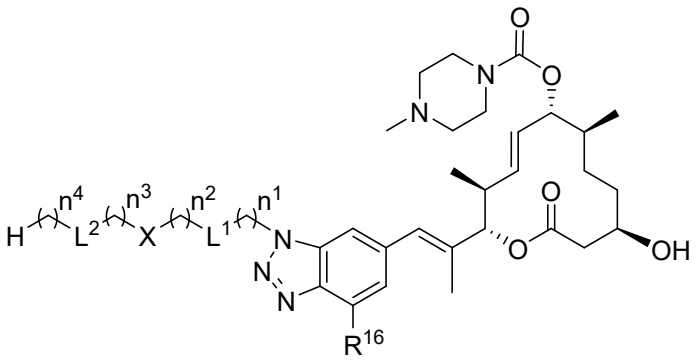



cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

**[0079]** En algunas realizaciones, L2 en los compuestos de Fórmula IIc es un enlace.

**[0080]** En algunas realizaciones, $R^{16}$ en los compuestos de Fórmula IIc es flúor.

**[0081]** En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I se eligen entre compuestos de Fórmula IId:



IId

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

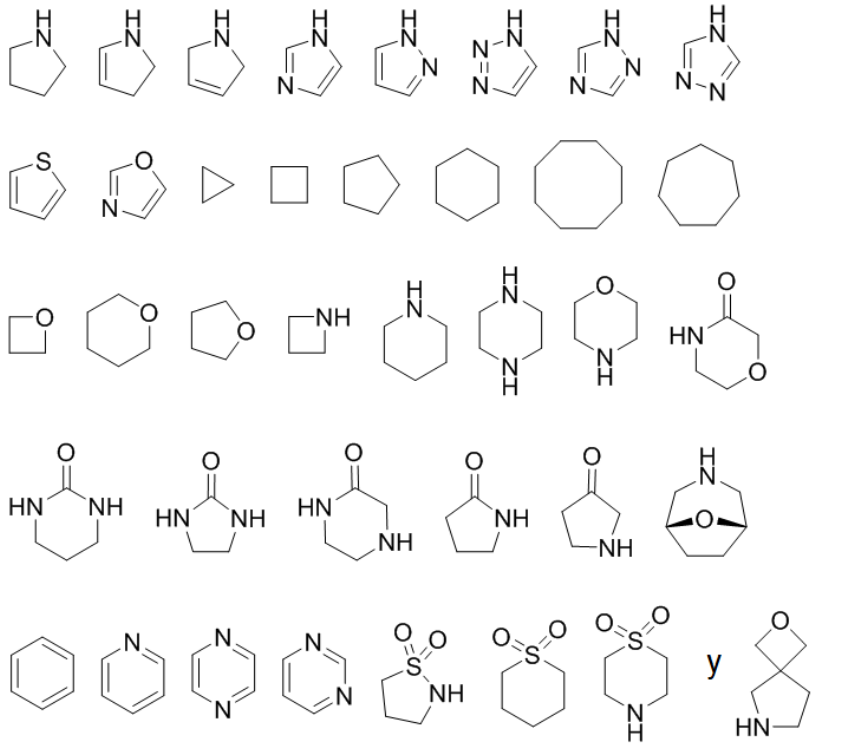
$R^{16}$ se elige entre hidrógeno y flúor;

X se elige entre hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos $-SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^1$ y $L^2$ se eligen independientemente entre un enlace, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-N(R^{13})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{13})-$, $-N(R^{13})-S(O_2)-$, $-S(O_2)-N(R^{13})-$, $-S(O_2)-$, y $-N(R^{13})-$, donde $R^{13}$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$; y

cada n se elige independientemente de 0 a 4.

**[0082]** En algunas realizaciones, X en los compuestos de Fórmula IId se elige entre un enlace,

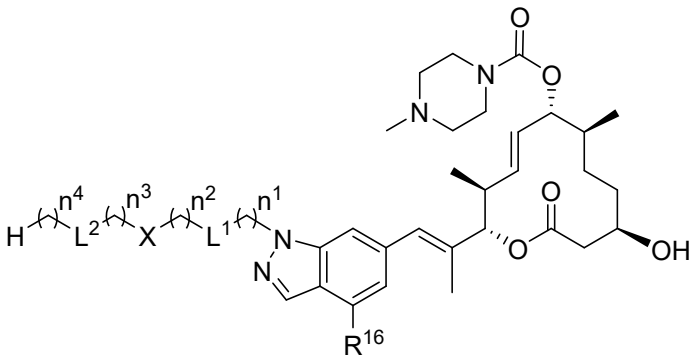


cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

**[0083]** En algunas realizaciones, X en los compuestos de Fórmula IId es un enlace. En algunas realizaciones, X, $L^1$, y $L^2$ en los compuestos de Fórmula IId son enlaces.

**[0084]** En algunas realizaciones, $R^{16}$ en el compuesto de Fórmula IId es flúor.

**[0085]** En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I se eligen entre compuestos de Fórmula IIe:



IIe

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

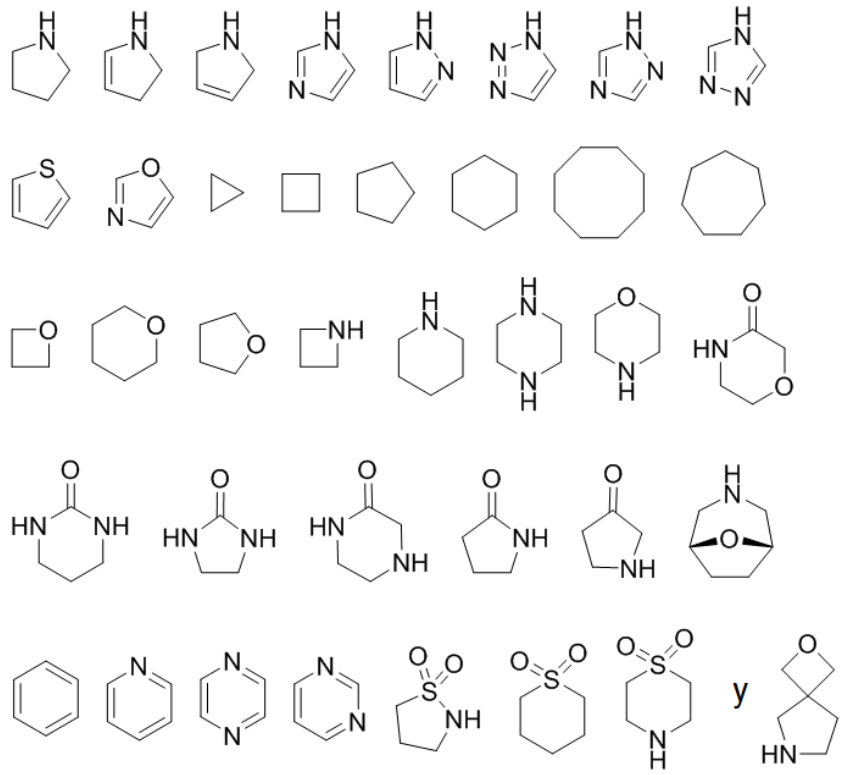
$R^{16}$ se elige entre hidrógeno y flúor;

X se elige independientemente entre hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^1$ y $L^2$ se eligen cada uno independientemente entre un enlace, –O-, –C(O)-, -C(O)O-, $-N(R^{13})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{13})-$, $-N(R^{13})-S(O_2)-$, $-S(O_2)-N(R^{13})-$, $-S(O_2)-$, y $-N(R^{13})-$, donde $R^{13}$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$; y

cada n se elige independientemente de 0 a 4.

**[0086]** En algunas realizaciones, X en el compuesto de Fórmula IIe se elige entre un enlace,

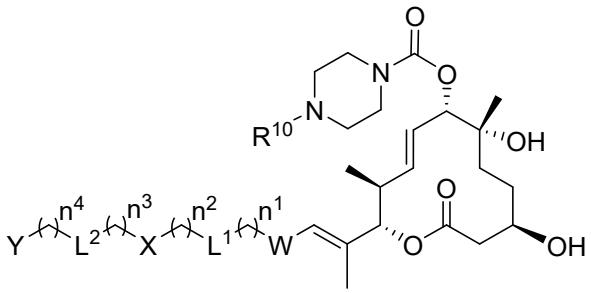



cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

**[0087]** En algunas realizaciones, X en los compuestos de Fórmula IIe es un enlace. En algunas realizaciones, X, $L^1$, y $L^2$ en los compuestos de Fórmula IIe son enlaces.

**[0088]** En algunas realizaciones, $R^{16}$ en el compuesto de Fórmula IIe es flúor.

**[0089]** En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I se eligen entre compuestos de Fórmula IIIa:



IIIa

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

donde:

$R^{10}$ se elige entre hidrógeno y metilo;

W se elige entre carbociclos de 3 a 8 miembros y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$;

X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace, hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos $-SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^1$ y $L^2$ se eligen cada uno independientemente entre un enlace, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-N(R^{13})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{13})-$, $-N(R^{13})-S(O_2)-$, $-S(O_2)-N(R^{13})-$, -

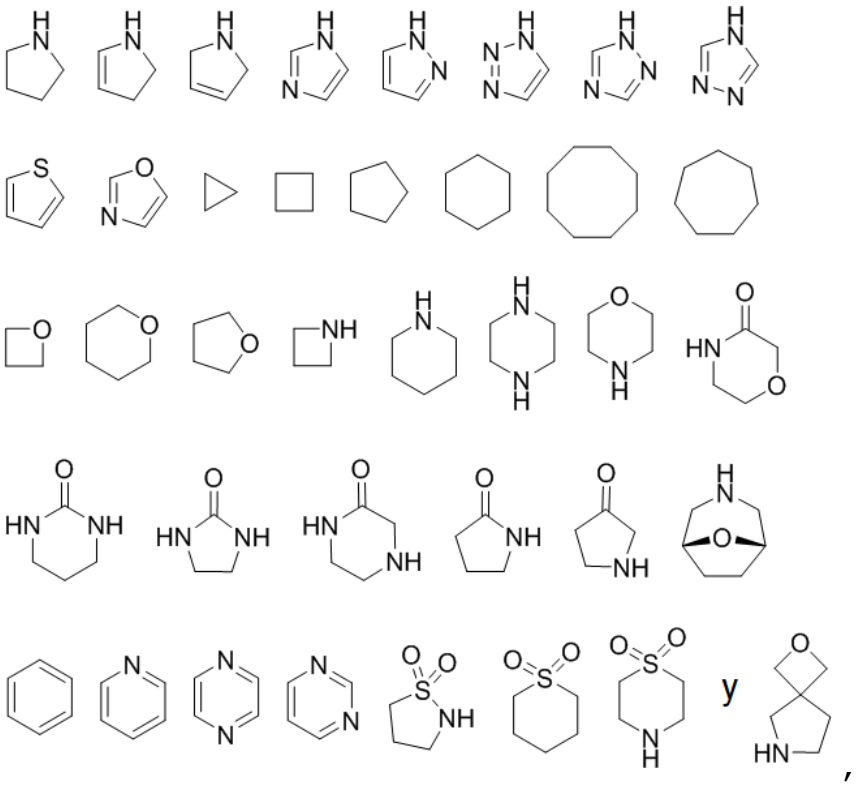
$S(O_2)$-, y $-N(R^{13})$-, donde $R^{13}$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$; y

cada n se elige independientemente de 0 a 4.

**[0090]** En algunas realizaciones, W en los compuestos de Fórmula IIIa se elige entre un anillo de benceno, anillo de piridina, anillo de bencimidazol, anillo de benzotriazol, anillo de indazol, anillo de 1,2,3,6-tetrahidropiridina, y anillo de imidazopiridina, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$.

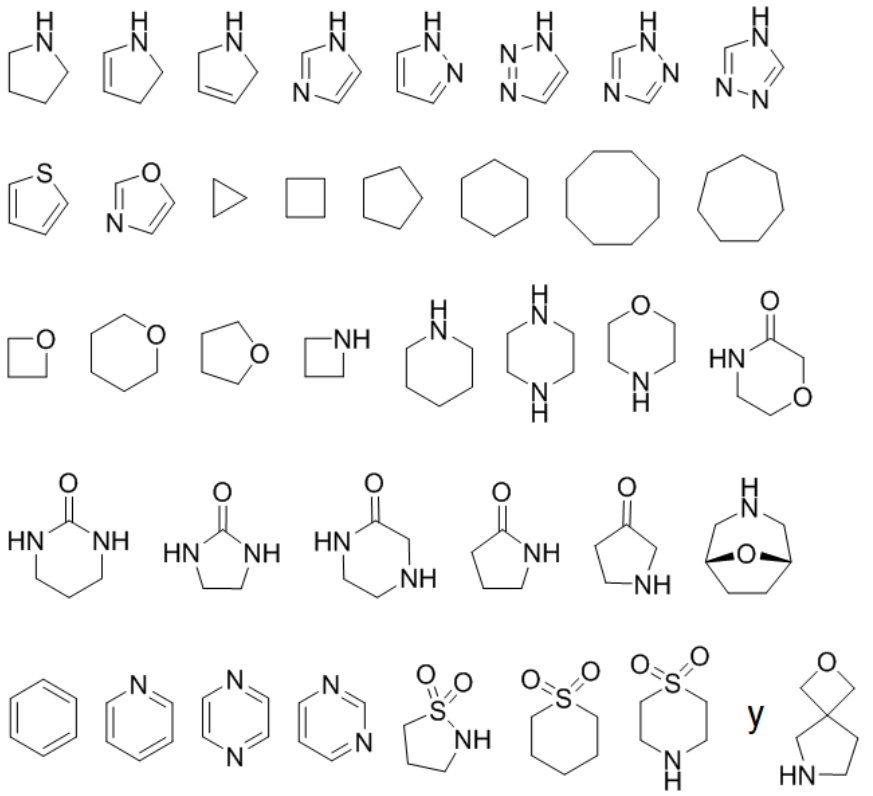
**[0091]** En algunas realizaciones, W en los compuestos de Fórmula IIIa es un anillo de benceno, que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos entre halógenos y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

**[0092]** En algunas realizaciones, X e Y en los compuestos de Fórmula IIIa se eligen cada uno independientemente entre un enlace,



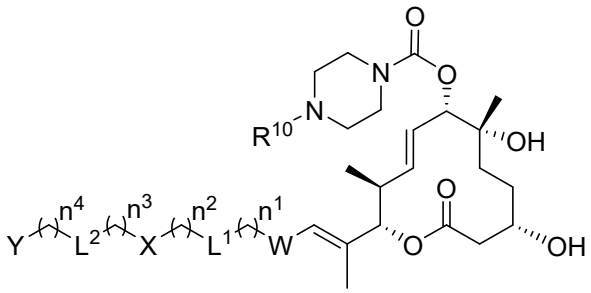

cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

**[0093]** En algunas realizaciones, Y en los compuestos de Fórmula IIIa es hidrógeno, y X en los compuestos de Fórmula IIIa se elige entre:



cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -S($O_2$)-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

**[0094]** En algunas realizaciones, Y en los compuestos de Fórmula IIIa es hidrógeno, y X en los compuestos de Fórmula IIIa es un enlace. En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I se eligen entre compuestos de Fórmula IVa:



IVa

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde:

$R^{10}$ se elige entre hidrógeno y metilo;

W se elige entre carbociclos de 3 a 8 miembros y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$;

X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace, hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos $-SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^1$ y $L^2$ se eligen cada uno independientemente entre un enlace, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-N(R^{13})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{13})-$, $-N(R^{13})-S(O_2)-$, $-S(O_2)-N(R^{13})-$, -

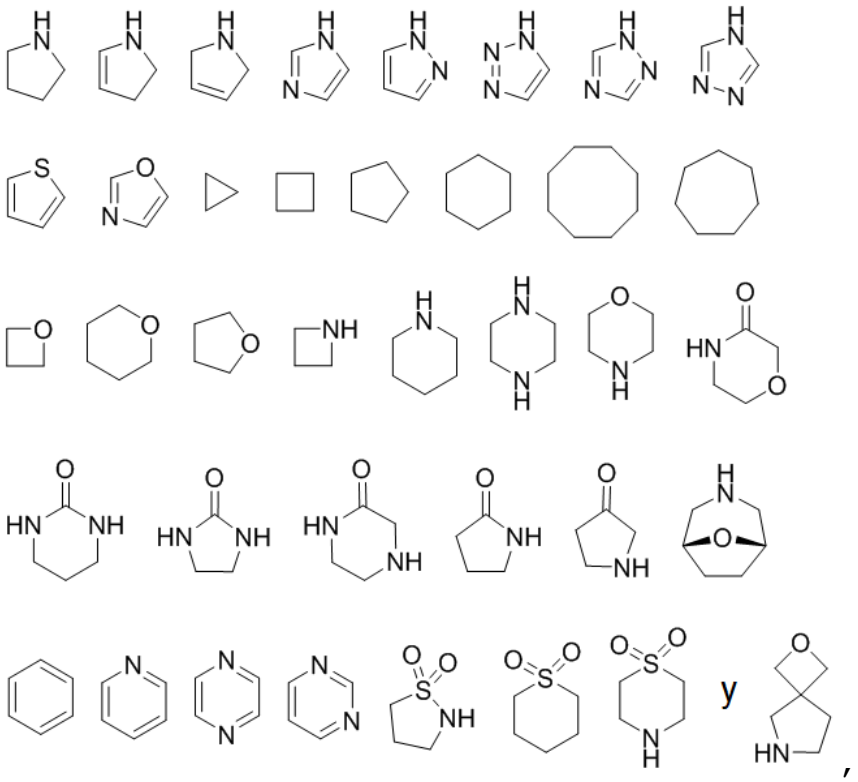
$S(O_2)$-, y $-N(R^{13})$-, donde $R^{13}$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$; y

cada n se elige independientemente de 0 a 4.

**[0095]** En algunas realizaciones, W en los compuestos de Fórmula IVa se elige entre un anillo de benceno, anillo de piridina, anillo de bencimidazol, anillo de benzotriazol, anillo de indazol, anillo de 1,2,3,6-tetrahidropiridina, y anillo de imidazopiridina, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$.

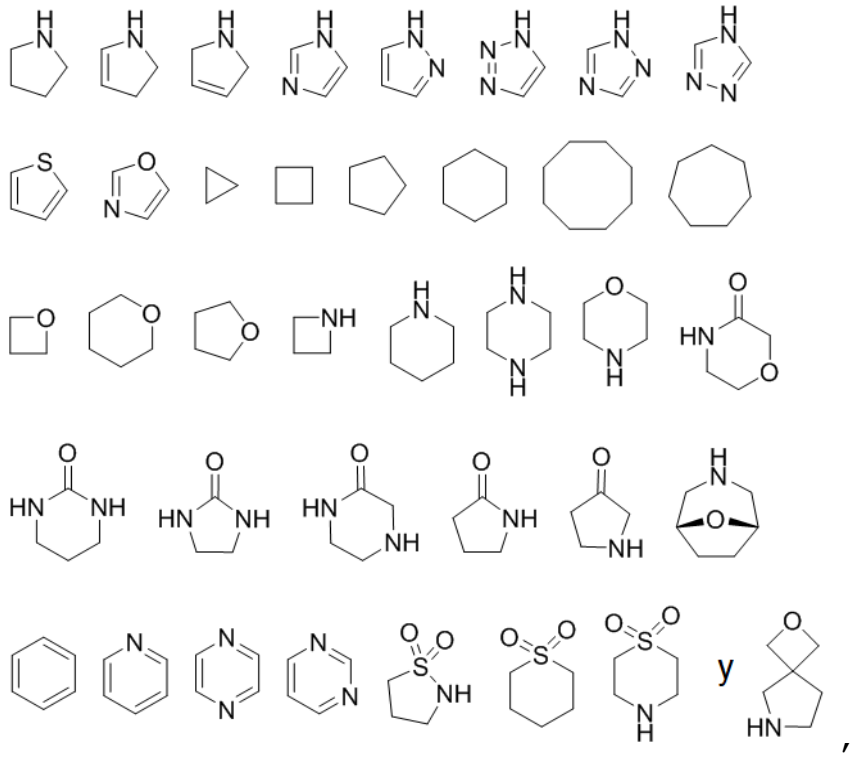
**[0096]** En algunas realizaciones, W en los compuestos de Fórmula IVa es un anillo de benceno, que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos entre halógenos y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

**[0097]** En algunas realizaciones, X e Y en los compuestos de Fórmula IVa se eligen cada uno independientemente entre un enlace,



cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

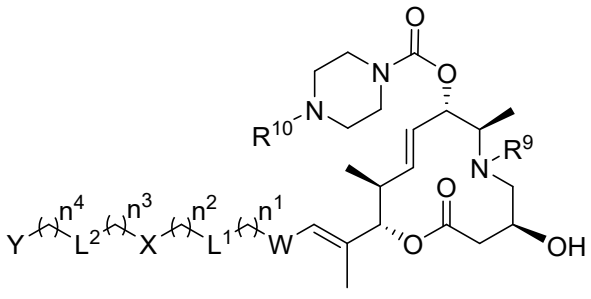
**[0098]** En algunas realizaciones, Y en los compuestos de Fórmula IVa es hidrógeno, y X en los compuestos de Fórmula IVa se elige entre:




cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -S($O_2$)-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

**[0099]** En algunas realizaciones, Y en los compuestos de Fórmula IVa es hidrógeno, y X en los compuestos de Fórmula IVa es un enlace.

**[00100]** En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I se eligen entre compuestos de Fórmula Va:



Va

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde:

$R^9$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$R^{10}$ se elige entre hidrógeno y metilo;

W se elige entre carbociclos de 3 a 8 miembros y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$;

X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace, hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos $-SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^1$ y $L^2$ se eligen cada uno independientemente entre un enlace, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-N(R^{13})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{13})-$, $-N(R^{13})-S(O_2)-$, $-S(O_2)-N(R^{13})-$, $-S(O_2)-$, y $-N(R^{13})-$, donde $R^{13}$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$; y

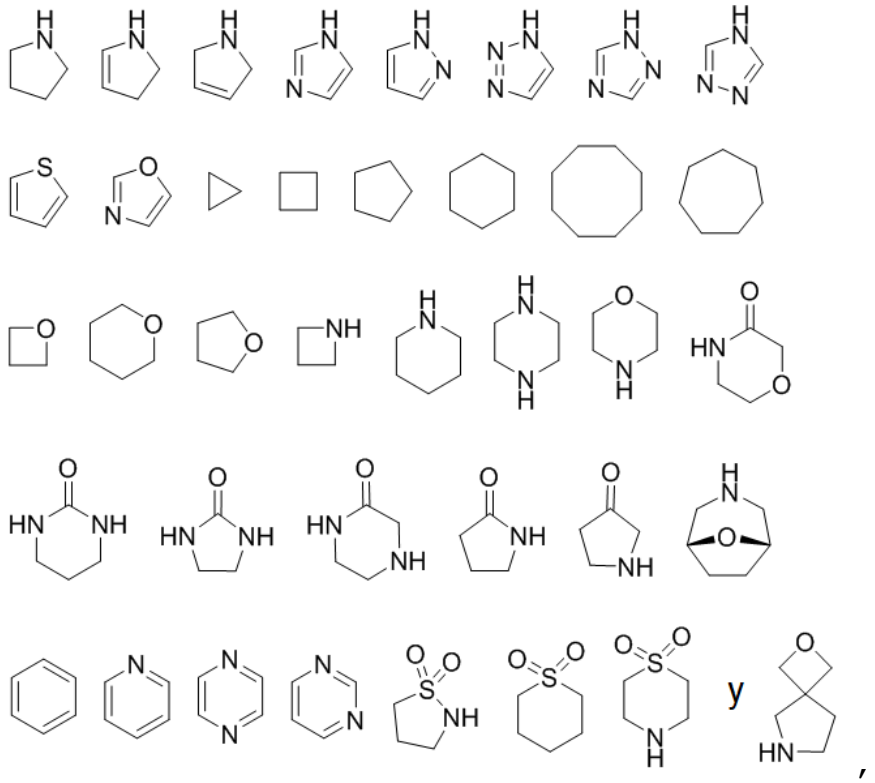
cada n se elige independientemente de 0 a 4.

**[00101]** En algunas realizaciones, W en los compuestos de Fórmula Va se elige entre un anillo de

benceno, anillo de piridina, anillo de bencimidazol, anillo de benzotriazol, anillo de indazol, anillo de 1,2,3,6-tetrahidropiridina, y anillo de imidazopiridina, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$.

**[00102]** En algunas realizaciones, W en los compuestos de Fórmula Va es un anillo de benceno, que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos entre halógenos y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

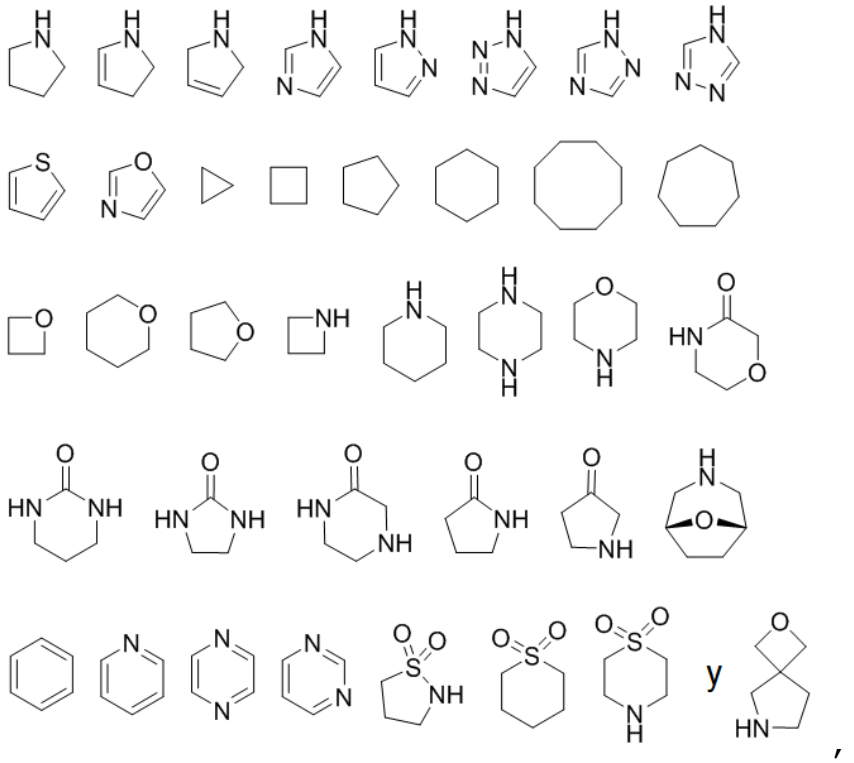
**[00103]** En algunas realizaciones, X e Y en los compuestos de Fórmula Va se eligen cada uno independientemente entre un enlace,




cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos

hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

**[00104]** En algunas realizaciones, Y en los compuestos de Fórmula Va es hidrógeno, y X en los compuestos de Fórmula Va se elige entre:




, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -S($O_2$)-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

**[00105]** En algunas realizaciones, Y en los compuestos de Fórmula Va es hidrógeno, y X en los compuestos de Fórmula Va es un enlace.

**[00106]** En algunas realizaciones, $R^9$ en los compuestos de Fórmula Va se elige entre hidrógeno y metilo.

**[00107]** También se describen compuestos elegidos entre:

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-(3-piperazin-1-ilfenil)prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-(1H-indazol-6-il)prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-(1H-indazol-4-il)prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(2-morfolin-4-ilpiridin-4-il)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(2-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-fluoro-3-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-

10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(2-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(3-metil-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-morfolin-4-il-5-(trifluorometil)fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-cloro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-carboxilato de [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-

ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-propan-2-ilpiperazin-1-carboxilato de [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-terc-butilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-ciclopentilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3,5-difluorofenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(dimetilamino)-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-(1-metilpiperidin-4-

il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(1R,5S)-8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(2-oxa-7-azaespiro[3.4]octan-7-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(3-oxopirrolidin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-(oxan-4-il)piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-metil-N-(1-metilpiperidin-3-il)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(3-fluoroazetidin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

3-(dimetilamino)piperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(5-cloropiridin-3-il)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-metil-N-(piridin-4-ilmetil)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3,5-diclorofenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(1,3-dimetilindazol-6-il)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N,N-dimetilcarbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

morfolin-4-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(1-metilindazol-6-il)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-(ciclopentilsulfamoil)-2-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-imidazol-1-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7R,10S)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7R,10S)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[3-(2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[3-(2-fluoroetinil)-2-oxoimidazolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxoimidazolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[3-(ciclopropilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(2-metilmorfolin-4-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilpentil]piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-[(2R,3R)-3-hidroxi-2-metilpentanoil]piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-morfolin-4-iletilsulfonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4-etenilsulfonilpiperazin-1-il)-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2R)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3S)-3-(hidroximetil)morfolin-4-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2R)-2-(metilcarbamoil)morfolin-4-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(2-oxo-1,3-diazinan-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[3-(ciclopropilmetil)-2-oxo-1,3-diazinan-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-[(2R)-2-hidroxipropanoil]piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(2-ciclopropil-2-oxoetil)piperazin-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-oxo-2-pirazin-2-

iletil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(ciclopropilmetil)-4-fluoroindazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilprop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(7-metil-1H-indazol-4-il)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-(ciclopropilsulfamoil)-3-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[2-fluoro-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-(3-piperazin-1-

ilsulfonilfenil)prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4-formilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(6-metil-1H-indazol-4-il)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(1,3-dimetilindazol-4-il)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-(1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-il)-N-metilcarbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[2-(ciclopropilmetil)-4-fluoroindazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-(2-hidroxietil)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-fluoro-1-metilindazol-6-il)prop-1-en-2-il]-

10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-[1-(piridin-4-ilmetil)pirazol-4-il]prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(1-metilpirazol-4-il)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietil)-3-oxopiperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-metoxietil)-3-oxopiperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[1-(1-metilpiperidin-4-il)pirazol-4-il]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il]-5-

fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(4-metoxifenil)sulfonilpiperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(1-metilpirazol-4-il)sulfonilpiperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(4-piridin-3-ilsulfonilpiperazin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(1-metilimidazol-4-il)sulfonilpiperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(ciclohexanocarbonil)piperazin-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(1-metilindol-6-il)sulfonilpiperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-(oxan-4-il)indazol-6-il]prop-1-en-

2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-2-(oxan-4-il)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(oxan-4-carbonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-morfolin-4-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(1-metilimidazol-4-carbonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(2-ciclopropilacetil)piperazin-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(1,3-oxazol-5-carbonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-

hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietilsulfonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(oxetan-3-ilsulfonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-(oxetan-3-ilsulfonil)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-(1-hidroxiisoquinolin-7-il)prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(cianometil)-4-fluoroindazol-6-il]prop-1-en-

2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-fluoroindazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(ciclopropilmetil)-3-fluoroindazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(ciclopropilmetil)-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[2-(ciclopropilmetil)-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(ciclopropilmetil)-7-fluorobenzotriazol-5-

il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(oxan-4-il)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-2-(oxan-4-il)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(2-metoxietil)bencimidazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(oxolan-3-carbonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]piperidin-4-il]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(4-clorofenil)metil]-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-fluorobencimidazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(4-hidroxiciclohexil)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(oxan-4-ilmetil)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[(2R)-1-hidroxipropan-2-il]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-[(3S)-oxolan-3-carbonil]piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-[(3R)-oxolan-3-carbonil]piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(oxetan-3-carbonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(3-metiloxetan-3-

carbonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(3-hidroxipropanoil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(4-metiloxan-4-il)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-dioxotian-4-il)-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(2-metoxietil)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[(3R)-oxan-3-il]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[(3S)-oxan-3-il]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[(3R,4S)-3-hidroxioxan-4-il]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-ciclohexil-7-fluorobenzotriazol-5-il)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(4-metoxifenil)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[(4-metoxifenil)metil]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil(oxan-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil(oxetan-3-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-[metil(oxan-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-[metil(oxetan-3-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1,1-dioxotian-4-il)-metilamino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-[etil-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)amino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)-propan-2-ilamino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-acetilpiperidin-4-il)-metilamino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-(1-propanoilpiperidin-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[[1-(2-metoxiacetil)piperidin-4-il]-metilamino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-benzoilpiperidin-4-il)-metilamino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-(1-propilsulfonilpiperidin-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-ciclopentilsulfonilpiperidin-4-il)-metilamino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(1-metilimidazol-4-il)sulfonilpiperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[[1-(bencenosulfonil)piperidin-4-il]-

metilamino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-acetilpiperidin-4-il)metil-metilamino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)metil]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(1,3-oxazol-5-carbonil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(pirazin-2-carbonil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(1-metilimidazol-4-carbonil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(propan-2-ilcarbamoil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-

(propilcarbamoil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(fenilcarbamoil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)oxifenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(4,4-difluorociclohexil)-4-fluoroindazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-pirrolidin-1-ilsulfonilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(azetidin-1-ilsulfonil)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)sulfamoil]fenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(4-metil-3-pirrolidin-1-ilsulfonilfenil)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-(5-pirrolidin-1-ilsulfonilpiridin-3-il)prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[4-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(terc-butilsulfamoil)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-[3-(propan-2-ilsulfamoil)fenil]prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-(etilsulfamoil)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-(metilsulfamoil)fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-(3-piperidin-1-ilsulfonilfenil)prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-(3-pirrolidin-1-ilsulfonilfenil)prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-ciclopropilsulfonilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(ciclopropilsulfonilamino)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3S)-3-(metanosulfonamido)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3S)-3-[(2-metoxiacetil)amino]pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-(trideuteriometil)piperazin-1-carboxilato de [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-(piridin-4-ilmetil)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-(pirimidin-4-ilmetil)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

morfolin-4-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-[2-(dimetilamino)etil]carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metil-1,4-diazepan-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-[(4-metoxifenil)metil]carbamato de [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]carbamato de [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-

il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

3-oxopiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

(3R)-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

3,3,4-trimetilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-

pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-piridin-4-ilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-ciclohexilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-[2-(4-hidroxifenil)etil]-N-metilcarbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

7-metil-1,7-diazaespiro[3.5]nonan-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-fluoro-5-morfolinofenil)prop-1-en-2-il)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo;

N-(3-morfolin-4-ilpropil)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-[2-(dimetilamino)etil]carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-

ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-(2-cianoetil)-N-metilcarbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

3,3,4-trimetilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

(3R)-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(dimetilsulfamoilamino)-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2-metoxiacetil)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(2-ciclopropilacetil)amino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-[(3-hidroxifenil)metil]piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-

pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-[[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil]oximetil]fenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

2-oxa-7-azaespiro[3.4]octan-7-carboxilato de [3-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)oxi-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]prop-1-enil]fenil]metilo;

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[2-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piridin-4-il]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

morfolin-4-carboxilato de [3-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)oxi-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]prop-1-enil]fenil]metilo;

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(dimetilcarbamoiloximetil)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-[[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonil]oximetil]fenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-carbonil]oximetil]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-[(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)oximetil]fenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

ácido 2-[4-[3-fluoro-5-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-6-(piperazin-1-carboniloxi)-1-oxaciclododec-4-en-2-il]prop-1-enil]fenil]piperazin-1-il]acético;

4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-(dimetilamino)fenil)prop-1-en-2-il)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo;

piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-(dimetilamino)fenil)prop-1-en-2-il)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo;

piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(5-cloropiridin-3-il)prop-1-en-2-il)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo;

piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-((E)-1-(3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)prop-1-en-2-il)oxaciclododec-4-en-6-ilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[00108]** En el presente documento se divulgan composiciones que comprenden al menos un compuesto de la presente divulgación (por ejemplo, compuestos de las Fórmulas I, IIa-e, IIIa, IVa y Va y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. El al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable se puede elegir de acuerdo con la vía de administración particular para la que está destinada la composición.

**[00109]** Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden formularse para administración por vía parenteral, oral, inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal y/o de depósito implantado, etc. El término "parenteral", como se usa en el presente documento, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía intravenosa, oral, subcutánea o mediante administración intramuscular. Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente divulgación pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la especialidad usando agentes de

dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, normalmente se emplean aceites estériles no volátiles como disolvente o medio de suspensión.

**[00110]** Puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tal como ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tal como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa, o agentes dispersantes similares, que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, incluidas emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables, también pueden usarse para los propósitos de formulación.

**[00111]** Para administración oral, se puede proporcionar un compuesto (por ejemplo, un compuesto de las Fórmulas I, IIa-e, IIIa, IVa o Va o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo) en una forma de dosificación oral aceptable, incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se pueden añadir agentes lubricantes, tal como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con un agente emulsionante y/o de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, saporíferos o colorantes.

**[00112]** Los compuestos y composiciones de la presente divulgación pueden usarse para tratar diversos tipos de cánceres, incluyendo los que responden a agentes que se dirigen a SF3B1. Como se ha señalado anteriormente, se informa que la actividad antitumoral de la pladienolida B está relacionada con su direccionamiento del complejo SF3b, inhibe el corte y empalme y altera el patrón de la expresión génica (Kotake *et al.*, "Splicing factor SF3b as a target of the antitumor natural product pladienolide", Nature Chemical Biology 2007, 3, 570-575). Se sabe que las mutaciones en los genes del espliceosoma, tal como la proteína de la subunidad 1 del factor de empalme 3B (SF3B1), están implicadas en varios cánceres, tales como las neoplasias hematológicas y los tumores sólidos. Scott *et al.*, "Acquired mutations that affect pre-mRNA splicing in hematologic malignancies and solid tumors", JNCI 105, 20, 1540-1549.

**[00113]** Por consiguiente, los compuestos (por ejemplo, compuestos de las Fórmulas I, IIa-e, IIIa, IVa y

Va y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) y composiciones de la presente divulgación, pueden usarse para tratar neoplasias hematológicas, tales como, por ejemplo, cánceres de la sangre (leucemia) y cánceres de los ganglios linfáticos (linfomas). Las leucemias incluyen leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), leucemia monocítica aguda (AMoL), etc. Los linfomas incluyen linfomas de Hodgkin y linfoma no Hodgkin. Otras neoplasias hematológicas pueden incluir síndrome mielodisplásico (MDS).

**[00114]** Los tumores sólidos incluyen carcinomas tales como adenocarcinoma, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de colon o colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de cuello del útero, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, colangiocarcinoma, glioma, melanoma, etc.

**[00115]** Los compuestos y composiciones de la presente divulgación (por ejemplo, un compuesto de las Fórmulas I, IIa-e, IIIa, IVa, o Va) también pueden usarse para tratar cánceres que puedan responder a agentes que se dirigen a un gen o proteína de espliceosoma diferente de SF3B1. Los siguientes son ejemplos no limitantes de cánceres que pueden responder a agentes que se dirigen al espliceosoma. Por lo tanto, los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar a sujetos para tratar una diversidad de dichos cánceres o afecciones, tales como pacientes o sujetos que padecen:

a) Síndrome mielodisplásico (MDS): Véanse, por ejemplo, "SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes: clinical associations and prognostic implications", Damm F.

*et al.* Leukemia, 2011, 1-4; "Frequent pathway mutations in splicing machinery in myelodysplasia", Yoshida K. et al, Nature, 2011, 478, 64-69; "Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms", Malcovati L. *et al.*, Blood, 2011, 118, 24, 6239-6246; "Mutations in the spliceosome machinery, a novel and ubiquitous pathway in leukemogenesis", Makishima et al, Blood, 2012, 119, 3203-3210; "Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts", Pappaemannuil, E. et al, New England J. Med. 2011, DOI 10.1056/NEJMoa1103283.

b) Leucemia linfocítica crónica (CLL): Véanse, por ejemplo, "Defects in the spliceosomal machinery: a new pathway of leukaemogenesis", Maciejewski, J.P., Padgett, R.A., Br. J. Haematology, 2012, 1-9; "Mutations in the SF3B1 splicing factor in chronic lymphocytic leukemia: associations with progression and fludarabine-refractoriness", Rossi et al, Blood, 2011, 118, 6904-6908; "Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia", Quesada et al, Nature Genetics, 2011, 44, 47-52.

c) Leucemia mielomonocítica crónica (CMML): Véanse, por ejemplo, Yoshida et al, Nature 2011; "Spliceosomal gene mutations are frequent events in the diverse mutational spectrum of chronic myelomonocytic leukemia but largely absent in juvenile myelomonocytic leukemia", Kar S.A. et al, Haematologia, 2012, DOI: 10.3324/haematol.2012.064048; DeBoever *et al.*, "Transcriptome sequencing reveals potential mechanism of cryptic 3' splice site selection in SF3B1-mutated cancers", PLOS Computational Biology, 2013, DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004105.

d) Leucemia mieloide aguda (AML): Véase, por ejemplo, Malcovati *et al.*, Blood 2011; Yoshida et al, Nature 2011.

e) Cáncer de mama: Véanse, por ejemplo, "Whole genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition", Ellis *et al.*, Nature, 2012, 486, 353-360; DeBoever *et al.*, "Transcriptome sequencing reveals potential mechanism of cryptic 3' splice site selection in SF3B1-mutated cancers", PLOS Computational Biology, 2013, DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004105; Maguire *et al.*, "SF3B1 mutations constitute a novel therapeutic target in breast cancer", J Pathol 2015, 235, 571-580.

f) Melanoma uveal*:* Véanse, por ejemplo, "SF3B1 mutations are associated with alternative splicing in uveal melanoma", Furney *et al.*, Cancer Disc. 2013, 10, 1122-1129; DeBoever *et al.*, "Transcriptome sequencing reveals potential mechanism of cryptic 3' splice site selection in SF3B1-mutated cancers", PLOS Computational Biology, 2013, DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004105.

g) Cáncer de endometrio: Véase, por ejemplo, Tefferi *et al.*, "Myelodysplastic syndromes". N Engl J Med. 2009; 361:1872–85.

h) Cáncer gástrico: Véase, por ejemplo, Int J Cancer. 2013 Jul;133(1):260-5, "Mutational analysis of splicing machinery genes SF3B1, U2AF1 and SRSF2 in myelodysplasia and other common tumors". Je *et al.*

i) Cáncer de ovario: Véase, por ejemplo, Int J Cancer. 2013 Jul;133(1):260-5, "Mutational analysis of splicing machinery genes SF3B1, U2AF1 and SRSF2 in myelodysplasia and other common tumors". Je *et al.*

j) Cánceres de vías biliares tales como colangiocarcinoma y cáncer de páncreas: Véase, por ejemplo, Biankin *et al.*, "Pancreatic cancer genomes reveal

aberrations in axon guidance pathway genes", Nature 2012, 491, 399-405.

k) Cáncer de pulmón: Véanse, por ejemplo, "Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia", Quesada *et al.*, Nature Genetics 44, 47–52 (2012); Scott *et al.*, "Acquired mutations that affect pre-mRNA splicing in hematologic malignancies and solid tumors", JNCI 105, 20, 1540-1549.

**[00116]** Además, el Catálogo de mutaciones somáticas en el cáncer (COSMIC) (Wellcome Trust Sanger Institute, Genome Research Limited, Inglaterra) informa que se han encontrado mutaciones SF3B1 en diversos tipos de muestras de cáncer.

**[00117]** Un compuesto de la presente divulgación (por ejemplo, un compuesto de las Fórmulas I, IIa-e, IIIa, IVa, o Va) puede administrarse a un sujeto en una cantidad eficaz para el tratamiento o terapéuticamente eficaz. La cantidad de un compuesto de la presente divulgación que puede combinarse con un material portador para producir una composición en una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del sujeto tratado y la vía particular de administración. En algunas realizaciones, se administra una dosis de 0.01 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal/día del al menos un compuesto divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, la dosis es de 0.01 mg a 50 mg del al menos un compuesto divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, se proporcionan de 0.1 mg a 25 mg del al menos un compuesto divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, se proporcionan de 5 mg a 40 mg del al menos un compuesto divulgado en el presente documento.

**[00118]** Un experto en la técnica comprenderá que una dosis y un régimen de tratamiento específicos para un paciente en particular dependerán de una diversidad de factores, incluida la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, el criterio del médico tratante, y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad del al menos un compuesto divulgado en el presente documento también dependerá del compuesto/sal particular que se utilice.

**[00119]** En algunas realizaciones, el cáncer se prueba y/o es positivo para una o más mutaciones en un gen o proteína de espliceosoma, donde la presencia de la mutación o mutaciones ("positivo") puede indicar que el cáncer del sujeto responde a un método de tratamiento que comprende la administración de un compuesto dirigido a esta proteína y/o al espliceosoma. Los ejemplos de dichos genes de espliceosoma incluyen, pero sin limitación, los presentados en la **Tabla 1.**

**Tabla 1. Genes de espliceosoma y enfermedades potenciales afectadas**

| **Gen de espliceosoma** | **Enfermedad(es)** |
|---|---|
| Subunidad 1 del factor de empalme 3B (SF3B1) | Véanse las listas anteriormente |
| Factor 1 auxiliar de ARN nuclear pequeño U2 | MDS, AML, CMML, LUAD, UCEC |
| (U2AF1) | CMML, MDS, PMF, AML |
| Factor de empalme 2 rico en serina/arginina (SRSF2) | MDS |

| | |
|---|---|
| Motivo de unión a ARN de dedo de cinc (tipo CCCH) y rico en serina/arginina 2 (ZRSR2) | Retinitis pigmentosa |
| Factor de empalme 8 de procesamiento de pre-ARNm (PRPF8) | Neoplasias mieloides |
| Factor 2 auxiliar de ARN nuclear pequeño U2 (U2AF2) | MDS, PRAD, COAD |
| Factor de empalme 1 (SF1) | neoplasias mieloides, OV, COAD |
| Subunidad 1 del factor de empalme 3a (SF3A1) | MDS |
| Homólogo B del factor 40 de procesamiento de pre-ARNm PRP40 (PRPF40B) | LUAD |
| Proteína 10 del motivo de unión a ARN (RBM10) | COAD |
| Proteína 1 de unión a poli(rC) (PCBP1) | SKCM |
| Factor de empalme 1 de pre-ARNm de cuello torcido (CRNKL1) | LUSC |
| Helicasa 9 de caja DEAH (Asp-Glu-Ala-His) (DHX9) | STAD |
| Peptidil-prolil cis-trans isomerasa tipo 2 (PPIL2) | SKCM |
| Proteína 22 del motivo de unión a ARN (RBM22) | LUAD |
| Ribonucleoproteína nuclear pequeña Sm D3 (SNRPD3) | GBM, LGG |

| | |
|---|---|
| Helicasa de ARN dependiente de ATP probable DDX5 (DDX5) | LUAD |
| Helicasa de ARN dependiente de ATP del factor de empalme de pre-ARNm DHX15 (DHX15) | DLBCL |
| Proteína 1 de unión a poliadenilato (PABPC1) | Neoplasias mieloides |

Leyenda:

MDS = Síndrome mielodisplásico
AML = Leucemia mieloide aguda
CMML = Leucemia mielomonocítica crónica
LUAD = Adenocarcinoma de pulmón
UCEC = Carcinoma endometrial de cuerpo uterino
PMF = Fibrosis masiva progresiva
PRAD = Adenocarcinoma de próstata
COAD = Adenocarcinoma de colon
OV = Cistadenocarcinoma seroso de ovario
SKCM = Melanoma cutáneo de piel
LUSC = Carcinoma de células escamosas de pulmón
STAD = Adenocarcinoma de estómago
GBM = Glioblastoma multiforme
LGG = Glioma cerebral de bajo grado
DLBCL = Linfoma difuso de linfocitos B grandes

**[00120]** En algunas realizaciones, el cáncer del sujeto puede responder a un método de tratamiento que comprende la administración de un compuesto dirigido a esta proteína y/o al espliceosoma incluso en ausencia de dicha mutaciones en un gen o proteína de espliceosoma.

**[00121]** El cribado o ensayo de las mutaciones se puede realizar por cualquier medio conocido, por ejemplo, genotipado, fenotipado, etc., mediante amplificación de ácido nucleico, electroforesis, micromatrices, transferencia, ensayos funcionales, inmunoensayos, etc. Los métodos de cribado pueden incluir, por ejemplo, extraer una muestra biológica de dicho sujeto que contiene las células/tejido canceroso.

**[00122]** En algunas realizaciones, un sujeto que tiene cáncer, como se describe en el presente documento, puede tratarse con al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y al menos una terapia adicional.

**[00123]** En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional comprende una terapia con citocinas o análogos de citocinas, por ejemplo, cualquier terapia con citocinas o análogos de citocinas divulgada en el presente documento. Las citocinas son una categoría amplia de proteínas pequeñas que se ha demostrado que participan en la señalización autocrina, la señalización paracrina y/o la señalización endocrina como agentes inmunomoduladores. En el presente documento se divulgan citocinas ejemplares, e incluyen quimiocinas, interferones, interleucinas, linfocinas y factores de necrosis tumoral. Como se usa en el presente documento, el término "citocina" se refiere a un polipéptido secretado de una célula que influye en la función de otras células para mediar una respuesta inmunitaria, y el término "terapia con citocinas" se refiere a la administración y/o inducción de secreción de tal péptido. En algunas realizaciones, la citocina es una citocina recombinante o un análogo de la misma. En algunas

realizaciones, la citocina es un análogo de citocina. Los términos "análogo de citocina" y "terapia con análogos de citocina" se refieren a una citocina modificada, donde uno o más residuos de aminoácidos de una citocina nativa han sido sustituidos por otros residuos de aminoácidos naturales o no naturales y/o donde uno o más residuos de aminoácidos naturales o no naturales se han añadido a una citocina nativa. En algunas realizaciones, una terapia con citocinas o análogos de citocinas comprende administrar al menos una citocina o análogo de citocina a un paciente que necesita dicho tratamiento.

**[00124]** En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional comprende uno o más linfocitos T dirigidos a tumor genomanipulados (por ejemplo, CAR-T u otra terapia a base de células), por ejemplo, cualquier terapia CAR-T divulgada en el presente documento. Los términos "CAR-T" y "terapia CAR-T" se usan indistintamente para referirse a una célula o población celular modificada con CAR (por ejemplo, un linfocito T o una población de linfocitos T). En algunas realizaciones, se puede diseñar un receptor de linfocitos T quimérico (CAR) usando secuencias de reconocimiento de antígenos de modo que cuando el CAR se exprese en una célula (por ejemplo, un linfocito T), el CAR y/o la célula reaccionen con el antígeno diana. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un CAR puede diseñarse identificando en primer lugar anticuerpos que reconocen un dominio de proteína de antígeno expresado en la superficie celular. Las secuencias de reconocimiento de antígenos de dichos anticuerpos se pueden fusionar a continuación con un dominio del receptor de linfocitos T para el direccionamiento selectivo y la activación. En algunas realizaciones, las secuencias CAR se

clonan en poblaciones de linfocitos T derivadas de pacientes y se expanden usando los protocolos actualmente disponibles. En algunas realizaciones, los linfocitos T genomanipulados se transfunden a continuación de nuevo a la circulación del paciente, antes, simultáneamente con, o después del tratamiento con al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Después del tratamiento con al menos un compuesto y/o sal farmacéuticamente aceptable, en algunas realizaciones, las células tumorales pueden comenzar a presentar un antígeno, por ejemplo, un antígeno dirigido por la población de linfocitos T genomanipulados. En algunas realizaciones, la población de linfocitos T genomanipulados puede interactuar con y destruir las células tumorales presentadoras de antígeno.

**[00125]** En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional comprende una terapia con inhibidores de puntos de control, por ejemplo, cualquier terapia con inhibidores de puntos de control divulgada en el presente documento. Los puntos de control inmunes son vías inhibitorias que ralentizan o detienen las reacciones inmunitarias y previenen un daño tisular excesivo debido a la actividad incontrolada de las células inmunes. Como se usa en el presente documento, los términos "inhibidor de puntos de control" y "terapia con inhibidores de puntos de control" se usan indistintamente para referirse a cualquier agente terapéutico, incluido cualquier compuesto químico de molécula pequeña, anticuerpo, molécula de ácido nucleico, o polipéptido, o cualquier fragmento de los mismos, que inhiba una o más de las vías inhibidoras, lo que permite una actividad inmune más extensa. En algunas realizaciones,

una terapia con inhibidores de puntos de control comprende administrar al menos un inhibidor de puntos de control a un paciente que necesita dicho tratamiento.

**[00126]** En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional comprende una vacuna de neoantígeno. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende administrar al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y administrar una vacuna de neoantígeno. En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende un neoantígeno tumoral y/o un neoantígeno inducido por el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende además administrar una terapia con inhibidores de puntos de control. En algunas realizaciones, la terapia con inhibidores de puntos de control está dirigida a PD1/PDL1, CTLA4, OX40, CD40, LAG3, TIM3, GITR y/o KIR. En algunas realizaciones, la terapia con inhibidores de puntos de control está dirigida a PD1/PDL1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD1 o un anticuerpo anti-PDL1). En algunas realizaciones, la terapia con inhibidores de puntos de control está dirigida a CTLA4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA4). En algunas realizaciones, el tratamiento comprende administrar una terapia de combinación que comprende una vacuna de neoantígeno después de, en primer lugar, (i) administrar al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y (ii) detectar la presencia de un neoantígeno (por ejemplo, un neoantígeno

de la vacuna de neoantígeno). En algunas realizaciones, la expresión de neoantígenos se controla durante el curso del tratamiento. En algunas realizaciones, el tratamiento se interrumpe si no se detectan neoantígenos.

**[00127]** También se divulgan en el presente documento, en algunas realizaciones, métodos para tratar un paciente mediante la inducción de neoantígenos en células tumorales que pueden ser dirigidas por el sistema inmunitario del paciente para su depuración. Sin quedar ligado por la teoría, en algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, puede producir neoantígenos que inducen una respuesta inmunitaria, inducir una respuesta inmunitaria de ARN bicatenario, por ejemplo, como resultado de retrovirus endógenos residentes en intrones reexpresados y/o producir neoantígenos que inducen la muerte celular inmunógena.

**[00128]** Como se usa en el presente documento, el término "neoantígeno" se refiere a cualquier antígeno al que el sistema inmunitario no ha estado expuesto previamente que surge de una o más mutaciones específicas de tumor y/o de la exposición de un tumor al menos a un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las mutaciones específicas de tumor pueden incluir mutaciones sin sentido, cambios de marco, translocaciones y variantes de corte y empalme de ARNm, así como mutaciones que influyen en el procesamiento postraduccional, tal como fosforilación y glucosilación. Estas mutaciones ejemplares, en algunas realizaciones, pueden derivarse de cambios codificantes no

sinónimos y/o mutaciones que alteran el procesamiento del ARNm (por ejemplo, corte y empalme). Todas estas mutaciones ejemplares, en algunas realizaciones, pueden dar como resultado cambios moleculares que pueden ser discriminados por un receptor de linfocitos T apropiado. En diversas realizaciones, un neoantígeno ejemplar es un neoantígeno inducido por la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos puede inducir un corte y empalme de ARNm novedoso que da como resultado la traducción de proteínas que contienen uno o más dominios peptídicos novedosos a los que el sistema inmunitario no ha estado expuesto previamente. En algunas realizaciones, las mutaciones específicas de tumor pueden ser variantes de corte y empalme de ARNm resultantes de la entrega o administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[00129]** Sin quedar ligado por la teoría, en algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos puede inducir un corte y empalme de ARNm novedoso (por ejemplo, salto de exón, retención de intrón) que da como resultado la alteración de los marcos de lectura abiertos y/o secuencias

codificantes de diversos genes. En algunas realizaciones, estos genes alterados se traducen en proteínas que contienen uno o más dominios peptídicos novedosos reconocidos por el sistema inmunitario como extraños. En algunas realizaciones, el uno o más dominios peptídicos novedosos no existen en las proteínas ni en ninguna otra parte del proteoma humano en ausencia del tratamiento con el compuesto. En algunas realizaciones, el proteasoma puede degradar las proteínas que contienen el uno o más dominios peptídicos novedosos para crear fragmentos peptídicos novedosos que actúan como sustratos para la maquinaria de presentación de inmunopéptidos, por ejemplo, mediante presentación de MHC. En algunas realizaciones, los fragmentos peptídicos novedosos que representan neoantígenos pueden presentarse en el peptidoma unido a MHC1, por ejemplo, en células tumorales.

**[00130]** En algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos puede conducir a uno o más eventos intrínsecos de células tumorales (por ejemplo, detención del crecimiento celular). En algunas realizaciones, el evento o eventos intrínsecos de células tumorales pueden conducir a (1) una activación mejorada por las células fagocíticas (Bracci *et al.* (2014) Cell Death Differ. 21(1):15-25); (2) el transporte de fragmentos peptídicos novedosos a un ganglio linfático que drena el tumor para interactuar con las células presentadoras de antígeno; (3) células presentadoras de antígeno que procesan fragmentos peptídicos novedosos de una célula tumoral fagocitada y que presentan los fragmentos como neoantígenos a poblaciones de linfocitos T

sin tratar circulantes; (4) fragmentos peptídicos novedosos que interactúan con linfocitos T que expresan receptores que reconocen los fragmentos como neoantígenos; (5) maduración y activación de respuestas de linfocitos T efectores (por ejemplo, linfocitos T CD4+ y/o CD8+; y/o (6) activación de los linfocitos T con células tumorales adicionales expuestas al tratamiento con compuesto y que presentan fragmentos peptídicos novedosos que representan neoantígenos en sus complejos MHC1 de superficie. En algunas realizaciones, el evento o eventos intrínsecos de células tumorales pueden dar como resultado, directa o indirectamente, la activación de linfocitos T de la función efectora y/o la destrucción de las células tumorales presentadoras de neoantígeno.

**[00131]** Además, sin quedar ligado por la teoría, en algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos puede causar la reexpresión de retrovirus endógenos residentes en intrones, lo que conduce a una respuesta inmunitaria de ARN bicatenario.

**[00132]** Además, sin quedar ligado por la teoría, en algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos puede conducir a la muerte celular inmunógena desencadenada por la liberación inducida por compuestos de neoantígenos derivados de mutaciones. En algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e,

IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos puede inducir una respuesta inmunitaria de ARN bicatenario. En algunas realizaciones, la respuesta inmunitaria de ARN bicatenario puede ser resultado de la reexpresión de retrovirus endógenos residentes en intrones. En algunas realizaciones, la respuesta inmunitaria de ARN bicatenario puede dar como resultado la muerte de células tumorales. En algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos puede inducir la muerte celular inmunógena. En algunas realizaciones, la muerte celular inmunógena puede ser resultado de la liberación de neoantígenos derivados de mutaciones y/o una respuesta inmunitaria del huésped contra células tumorales.

**[00133]** Por consiguiente, en algunas realizaciones, se divulgan métodos de tratamiento que comprenden la inducción de neoantígenos mediante la administración de uno o más compuestos elegidos entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, el método comprende administrar una dosis reducida del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de lo que sería necesaria en ausencia de la inducción de neoantígenos. En algunas realizaciones, el método comprende administrar una o más dosis de inducción iniciales para producir neoantígenos e inducir una respuesta inmunitaria (por ejemplo, convertir linfocitos T sin tratar en células de memoria), seguido de una reducción de la dosis o frecuencia de administración (es decir, debido al efecto

combinatorio del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y del direccionamiento inmune de los neoantígenos). En algunas realizaciones, el tratamiento puede comprender una combinación de administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para inducir una respuesta inmunitaria basada en neoantígenos y al menos una terapia adicional (por ejemplo, una segunda terapia contra el cáncer). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el tratamiento puede comprender una combinación de administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para inducir una respuesta inmunitaria basada en neoantígenos y uno o más inhibidores de puntos de control. En algunas realizaciones, el tratamiento puede comprender una combinación de administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para inducir una respuesta inmunitaria basada en neoantígenos y una o más citocinas o análogos de citocinas. En algunas realizaciones, el tratamiento puede comprender una combinación de administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para inducir una respuesta inmunitaria basada en neoantígenos y una o más vacunas de neoantígeno. En algunas otras realizaciones, el

tratamiento puede comprender una combinación de administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para inducir una respuesta inmunitaria basada en neoantígenos y uno o más linfocitos T dirigidos a tumor genomanipulados (por ejemplo, CAR-T).

**[00134]** En algunas realizaciones, se pueden usar neoantígenos para controlar la eficacia del tratamiento con al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, después de la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se puede obtener una muestra de paciente (por ejemplo, una biopsia de tumor) y cribarse en busca de neoantígenos o identificadores de una respuesta inmunitaria o inflamatoria. Puede proporcionarse un tratamiento adicional, por ejemplo, a una dosis reducida, si se detecta un neoantígeno y/o una respuesta inmunitaria.

**[00135]** En algunas realizaciones, se divulgan métodos de tratamiento que comprenden inducir una respuesta inmunitaria de ARN bicatenario administrando uno o más compuestos elegidos entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[00136]** En algunas realizaciones, se divulgan métodos de tratamiento que comprenden inducir la muerte celular inmunógena mediante la administración de uno o más compuestos elegidos entre compuestos de Fórmula I

(incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[00137]** En algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos puede combinarse con cualquier terapia contra el cáncer conocida. Ejemplos de estrategias de activación inmunitaria disponibles para el tratamiento oncológico incluyen, pero sin limitación, el tratamiento con moléculas de inhibidores de puntos de control inmunes (ICI), el tratamiento con citocinas o análogos de citocinas, la vacunación con vacunas asociadas a tumor, y la genomanipulación de linfocitos T dirigidos a tumor (por ejemplo, expansión de linfocitos infiltrantes de tumor o CAR-T). Estas tecnologías se centran principalmente en mejorar o inducir una respuesta inmunitaria a antígenos tumorales ya existentes (ya sea mutaciones o expresión aberrante de proteínas de la superficie celular). Una o más de estas estrategias pueden implicar una o más mutaciones que son capaces de inducir una respuesta antigénica de linfocitos T. Por ejemplo, las respuestas del paciente a la inhibición de puntos de control pueden correlacionarse con una carga mutacional no sinónima. Además, se pueden usar enfoques de vacunas contra el cáncer que se basan en mutaciones preexistentes y la antigenicidad de estas mutaciones.

**[00138]** Los compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden inducir cambios de amplio rango en el transcriptoma que tienen lugar en múltiples linajes. La traducción de estos cambios de ARNm puede producir cambios de proteína fuertes y

reproducibles que producen neopéptidos unidos a MHC1 con alta afinidad a través de múltiples isotipos de HLA. Sin quedar ligado por la teoría, debido a la gran cantidad de cambios en el transcriptoma y el proteoma, el tratamiento con al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos puede enriquecer el número de neoantígenos potencialmente reactivos para la activación mejorada de la respuesta inmunitaria adaptativa.

**[00139]** En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inducir al menos un neoantígeno poniendo en contacto una célula neoplásica con una cantidad eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inducir una respuesta inmunitaria de ARN bicatenario poniendo en contacto una célula neoplásica con una cantidad eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inducir la muerte celular inmunógena al poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[00140]** En algunas realizaciones, la célula neoplásica está presente en un cultivo celular *in vitro*. En algunas realizaciones, la célula neoplásica se obtiene de

un sujeto. En algunas realizaciones, la célula neoplásica está presente en un sujeto. En algunas realizaciones, la célula neoplásica se deriva de una neoplasia hematológica o un tumor sólido. En algunas realizaciones, la neoplasia hematológica se selecciona de una neoplasia de linfocitos B, una leucemia, un linfoma, y un mieloma. En algunas realizaciones, la neoplasia hematológica se selecciona de leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el tumor sólido se selecciona de cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 positivo), cáncer gástrico (por ejemplo, adenocarcinoma gástrico), cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma de pulmón), cáncer de útero (por ejemplo, carcinoma endometrial seroso uterino), carcinoma del conducto salival, melanoma, cáncer de colon, y cáncer de esófago. En algunas realizaciones, el tumor sólido se selecciona de cáncer de mama HER2 positivo, adenocarcinoma gástrico, y cáncer de próstata.

**[00141]** En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona además un método para inducir al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T en un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico administrando al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se proporciona en el presente documento, en algunas realizaciones, un método para tratar un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico administrando al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos induce al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T.

**[00142]** En diversas otras realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inducir una respuesta inmunitaria de ARN bicatenario en un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico administrando al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se proporciona en el presente documento, en algunas realizaciones, un método para tratar un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico administrando al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos induce una respuesta inmunitaria del ARN bicatenario.

**[00143]** En aún otras realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inducir la muerte celular inmunógena en un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico administrando al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e,

IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se proporciona además en el presente documento, en algunas realizaciones, un método para tratar un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico administrando al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que comprende al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos induce la muerte celular inmunógena.

**[00144]** En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona además un método para tratar un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico administrando al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos induce la muerte celular inmunógena, en combinación con una o más terapias adicionales que comprenden un segundo agente.

**[00145]** En algunas realizaciones de los métodos terapéuticos descritos en el presente documento, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y

Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o segundo agente administrado, se reduce debido a la inducción de al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T, en comparación con una dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o el segundo agente. En algunas realizaciones, la cantidad administrada del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o el segundo agente se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, en comparación con una dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o el segundo agente. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o el segundo agente se administra al menos un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 % menos frecuentemente, en comparación con un régimen de dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o el segundo agente. En algunas realizaciones, la cantidad administrada y/o la dosificación del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o el

segundo agente dan como resultado una menor toxicidad sistémica y/o una mejor tolerancia.

**[00146]** Como se usa en el presente documento, el término "dosificación estándar" o "régimen de dosificación estándar" se refiere a cualquier régimen de dosificación habitual o de rutina para un agente terapéutico, por ejemplo, un régimen propuesto por el fabricante, aprobado por las autoridades reguladoras o probado de otra manera en sujetos humanos para satisfacer las necesidades del paciente promedio. En algunas realizaciones, el agente terapéutico es al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con actividad anticancerosa.

**[00147]** Por ejemplo, un régimen de dosificación estándar para trastuzumab, un anticuerpo anti-HER2 ejemplar, puede ser de 8 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 90 minutos (semana 1) seguido de 6 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 30-90 minutos cada 3 semanas (semana 4 hasta el final del ciclo de terapia) (Suplemento de etiqueta de la FDA de Herceptin® (trastuzumab), 2017).

**[00148]** Como otro ejemplo, un régimen de dosificación estándar para ipilimumab, un anticuerpo inhibidor de puntos de control anti-CTLA4 ejemplar, puede ser de 3 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 90 min cada 3 semanas para 4 dosis (Suplemento de etiqueta de la FDA de Yervoy® (ipilimumab), 2018). Otro régimen de dosificación estándar para ipilimumab puede ser 10 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 90 min cada 3 semanas para 4 dosis, seguido de 10 mg/kg cada 12 semanas

durante un máximo de 3 años (Suplemento de etiqueta de la FDA de Yervoy® (ipilimumab), 2018).

**[00149]** Como otro ejemplo, un régimen de dosificación estándar para nivolumab, un anticuerpo inhibidor de puntos de control anti-PD1 ejemplar, puede ser de 3 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 60 min cada 2 semanas (Etiqueta de la FDA de Opdivo® (nivolumab), 2015).

**[00150]** Como otro ejemplo, un régimen de dosificación estándar para atezolizumab, un anticuerpo inhibidor de puntos de control anti-PDL1 ejemplar, puede ser 1200 mg administrados por vía intravenosa durante 60 min cada 3 semanas (Suplemento de etiqueta de la FDA de Tecentriq® (atezolizumab), 2018).

**[00151]** Como otro ejemplo más, un régimen de dosificación estándar para T-DM1, un conjugado de anticuerpo anti-HER2-fármaco ejemplar, puede ser de 3.6 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 90 min cada 3 semanas (Suplemento de etiqueta de la FDA de Kadcyla® (T-DM1), 2016).

**[00152]** En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden comprender además administrar al menos una terapia adicional (por ejemplo, un inhibidor de puntos de control, una vacuna de neoantígeno, una citocina o análogo de citocina, CAR-T, etc.). En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o la al menos una terapia adicional administrada se reduce debido a la inducción de al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T, en comparación con una dosificación estándar

del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o la al menos una terapia adicional administrada se reduce debido a la inducción de a respuesta inmunitaria de ARN bicatenario, en comparación con una dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o la al menos una terapia adicional administrada se reduce debido a la inducción de muerte celular inmunógena, en comparación con una dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la cantidad administrada del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o la al menos una terapia adicional se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, en comparación con una dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo

las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o la al menos una terapia adicional se administra al menos un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 % menos frecuentemente, en comparación con un régimen de dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la cantidad administrada y/o la dosificación del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o la al menos una terapia adicional, dan como resultado una menor toxicidad sistémica y/o una mejor tolerancia.

**[00153]** En algunas realizaciones, la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se inicia antes de la administración de la al menos una terapia adicional. En otras realizaciones, la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se inicia después de la administración de la al menos una terapia adicional. En aún otras realizaciones, la administración del al menos un compuesto elegido entre

compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se inicia al mismo tiempo que la administración de la al menos una terapia adicional.

**[00154]** En algunas realizaciones, la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se repite al menos una vez después de la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos usada para administración repetida se reduce en comparación con la cantidad usada para la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos usada para administración repetida se reduce en comparación con una dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos usada para la administración repetida, se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, en comparación con una dosificación estándar o dosificación inicial del al menos un compuesto elegido entre compuestos

de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[00155]** En algunas realizaciones, la administración de la al menos una terapia adicional se repite al menos una vez después de la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad de la al menos una terapia adicional usada para administración repetida se reduce en comparación con la cantidad usada para la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad de la al menos una terapia adicional usada para administración repetida se reduce en comparación con una dosificación estándar de la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la cantidad de la al menos una terapia adicional usada para la administración repetida, se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, en comparación con una dosificación estándar o dosificación inicial de la al menos una terapia adicional.

**[00156]** En algunas realizaciones, la administración repetida del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos es concurrente con la administración repetida de la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos es secuencial o escalonada con la administración repetida de la al menos una terapia adicional.

**[00157]** En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional comprende administrar un inhibidor de puntos de control, por ejemplo, cualquier inhibidor de

puntos de control divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto es intolerante, no responde o responde mal al inhibidor de puntos de control cuando se administra en solitario. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a PD1/PDL1, CTLA4, OX40, CD40, LAG3, TIM3, GITR y/o KIR. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a CTLA4, OX40, CD40 y/o GITR. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control es un anticuerpo que tiene actividad inhibidora o agonista con respecto a su diana. En algunas realizaciones, un inhibidor de puntos de control se dirige con un anticuerpo inhibidor u otra molécula inhibidora similar. En otras realizaciones, un inhibidor de puntos de control se dirige con un anticuerpo agonista u otra molécula agonista similar.

**[00158]** En algunas otras realizaciones, la al menos una terapia adicional comprende administrar una vacuna de neoantígeno, por ejemplo, cualquier vacuna de neoantígeno divulgada en el presente documento. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administra antes de la administración de la vacuna de neoantígeno. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administra después de la administración de la vacuna de neoantígeno. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administra simultáneamente con la

administración de la vacuna de neoantígeno. En algunas realizaciones, la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se repite al menos una vez después de la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos usada para administración repetida se reduce en comparación con la cantidad usada para la administración inicial.

**[00159]** En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido de neoantígeno. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno varía de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno comprende una o más de una secuencia de neoantígeno.

**[00160]** En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica varía de aproximadamente 15 a aproximadamente 25

aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica no se solapa ni consiste exclusivamente en la secuencia peptídica canónica (por ejemplo, cualquiera de las secuencias peptídicas canónicas ejemplares subrayadas en la Tabla 3).

**[00161]** El término "porción antigénica" o "fragmento antigénico" de una secuencia de neoantígeno, como se usa en el presente documento, se refiere a uno o más fragmentos de una secuencia de neoantígeno que conservan la capacidad de inducir una respuesta de linfocitos T (por ejemplo, expansión específica de antígeno y/o maduración de la población o poblaciones de linfocitos T efectores). Una porción antigénica, en algunas realizaciones, también puede conservar la capacidad de ser internalizada, procesada y/o presentada por células presentadoras de antígeno (por ejemplo, células dendríticas). En algunas realizaciones, una porción antigénica también conserva la función de cebado de linfocitos T. En algunas realizaciones, una porción antigénica de una secuencia de neoantígeno varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, una porción antigénica de una secuencia de neoantígeno varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, una porción antigénica de una secuencia de neoantígeno varía de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, una porción antigénica de una secuencia de neoantígeno varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, una porción antigénica

de una secuencia de neoantígeno (por ejemplo, una porción antigénica de cualquiera de las SEQ ID NOs: 30-57), o su ARNm codificante, se formula como una vacuna de neoantígeno.

**[00162]** Una realización ejemplar de una porción antigénica son las regiones que flanquean los aminoácidos 45-53 de SEQ ID NO: 30. Otra realización ejemplar de una porción antigénica son las regiones que flanquean los aminoácidos 82-90 de SEQ ID NO: 30. En algunas realizaciones, la porción antigénica es capaz de unirse al menos a un alelo HLA expresado en un sujeto (por ejemplo, HLA-A*02:01). En algunas otras realizaciones, la porción antigénica es capaz de unirse al menos a un alelo HLA expresado en al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, o al menos el 45 % de los sujetos en una población de sujetos que padecen un trastorno neoplásico. En algunas realizaciones, la porción antigénica es capaz de provocar una respuesta de linfocitos T contra un tumor presente en al menos el 1 %, al menos el 5 % o al menos el 10 % de una población de sujetos que padecen un trastorno neoplásico.

**[00163]** En algunas realizaciones, una porción antigénica no se solapa ni consiste exclusivamente en una secuencia peptídica canónica. El término "secuencia peptídica canónica", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier secuencia peptídica contigua presente en el proteoma humano en ausencia de contacto con al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (por ejemplo, en ausencia de contacto con al menos un compuesto elegido

entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) y/o a la que se ha expuesto previamente el sistema inmunitario. En algunas realizaciones, la secuencia peptídica canónica se deriva y/o se codifica mediante el marco de lectura abierto del transcrito canónico. Las secuencias peptídicas canónicas ejemplares están subrayadas en la Tabla 3.

**[00164]** En algunas realizaciones, cuando se administra un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, una secuencia peptídica canónica se puede derivar de y/o codificarse por los 24 nucleótidos en marco 5' inmediatos que preceden a un evento de corte y empalme aberrante inducido por el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la secuencia peptídica canónica comprende o consiste en los 8 aminoácidos inmediatamente N-terminales a la secuencia de neoantígeno inducida por el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, cuando una secuencia de exón 5' termina con un nucleótido terminal de un codón, la secuencia peptídica canónica termina en el extremo del exón. En algunas otras realizaciones, cuando una secuencia de exón 5' termina con uno o dos de los tres nucleótidos de un codón, la secuencia peptídica canónica se deriva y/o se codifica por los 24 nucleótidos que preceden al codón incompleto. En algunas realizaciones, las

secuencias de ARNm 3' del evento de corte y empalme aberrante pueden traducirse en el mismo marco de lectura abierto derivado del exón 5' hasta alcanzar un codón de terminación, tras lo cual la traducción puede terminar. En algunas realizaciones, cuando el evento de corte y empalme aberrante (por ejemplo, salto de exón) da como resultado una conservación del marco de lectura abierto de la transcripción canónica, la secuencia C-terminal puede traducirse para 24 nucleótidos adicionales, que codifican 8 aminoácidos C-terminales. En este contexto, en algunas realizaciones, solo la región a través de la unión de exón aberrante puede codificar una secuencia de neoantígeno. En algunas realizaciones, cuando el marco de lectura abierto se desplaza (por ejemplo, retención de intrón), la secuencia C-terminal completa (codificada por el ARNm 3') puede codificar una secuencia de neoantígeno.

**[00165]** En algunas realizaciones, se elige una porción antigénica de una secuencia de neoantígeno comparando la secuencia de neoantígeno con la secuencia peptídica canónica; y seleccionando una porción de la secuencia de neoantígeno que no se solapa, consiste y/o se alinea exclusivamente con la secuencia peptídica canónica. Una porción antigénica de una secuencia de neoantígeno, en algunas realizaciones, se puede cribar para determinar la antigenicidad y/o la función de cebado de linfocitos T de la misma manera que las secuencias de neoantígenos de longitud completa (por ejemplo, la secuencia de neoantígeno de la que se deriva la porción antigénica). En algunas realizaciones, una porción antigénica de una secuencia de neoantígeno se evalúa para determinar la antigenicidad y/o la función de cebado de linfocitos T usando un ensayo de cebado de linfocitos T, tal como los experimentos de cebado

de linfocitos T ejemplares descritos en el presente documento.

**[00166]** En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una secuencia de neoantígeno específica del sujeto. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una vacuna de neoantígeno personalizada para el sujeto. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno usada para crear una vacuna de neoantígeno personalizada para un sujeto es capaz de unirse al menos a un alelo HLA expresado en el sujeto. En algunas realizaciones, se selecciona una vacuna de neoantígeno personalizada identificando los neoantígenos expresados en el tumor de un sujeto, por ejemplo, después de la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y seleccionando una vacuna que comprende una secuencia de neoantígeno observada en el tumor del paciente.

**[00167]** El término "personalizado", cuando se usa para describir una vacuna de neoantígeno, se refiere a una vacuna creada identificando uno o más neoantígenos producidos en un paciente, preferiblemente uno identificado en el paciente después de una exposición al menos a un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y después usando uno o más de estos neoantígenos como base de la vacuna para el mismo paciente. Por consiguiente, en algunas realizaciones, a un paciente se le administra al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos y se criba para determinar los neoantígenos producidos por el tratamiento. En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno seleccionada comprende un péptido o ARNm de neoantígeno divulgado en el presente documento y que se confirma que está presente en el paciente después de la exposición al menos a un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o una vacuna de péptido o ARNm pueden administrarse al paciente una vez o repetidamente. Posteriormente, en algunas realizaciones, uno o más de estos neoantígenos se utilizan para crear una vacuna personalizada que se administra al paciente. En algunas realizaciones, el uno o más neoantígenos usados para crear una vacuna personalizada poseen afinidad de unión por uno o más alelos HLA específicos del paciente. En algunas realizaciones, el paciente expresa uno o más alelos de MHC1 que se unen a uno o más neoantígenos. La predicción de si un neoantígeno dado se unirá a un alelo de MHC1 específico se puede determinar usando cualquier método de predicción computacional conocido en la técnica. Se divulgan métodos de predicción computacional ejemplares, por ejemplo, en Meydan *et al.* (2013) BMC Bioinformatics 14(Suppl. 2):S13, que se incorpora en el presente documento por referencia para dichos métodos.

**[00168]** En algunas otras realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una secuencia de neoantígeno universal.

En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una vacuna de neoantígeno universal.

**[00169]** El término "universal", cuando se usa para describir una vacuna de neoantígenos, se refiere a una vacuna que tiene una secuencia peptídica o de ARNm que se basa en uno o más neoantígenos comunes o conocidos observados mediante la secuenciación de neoantígenos producidos en múltiples pacientes y/o muestras tisulares de pacientes, preferiblemente después de una exposición al menos a un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La secuencia peptídica o de ARNm utilizada en la vacuna no necesita estar presente en todos los pacientes, sino que debe observarse en al menos varios pacientes o muestras tisulares de pacientes. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o una vacuna de péptido o ARNm pueden administrarse al paciente una vez o repetidamente. Posteriormente, en algunas realizaciones, esa secuencia peptídica o de ARNm se usa para vacunar a más pacientes. En algunas realizaciones, a un paciente se le da al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y después se le da una vacuna de péptido o ARNm de neoantígeno conocido para potenciar la respuesta inmunitaria a los neoantígenos producidos por el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, a un paciente se le

da una vacuna de péptido o ARNm universal y después se le da al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos una vez o repetidamente. En algunas realizaciones, la secuencia (o secuencias) de neoantígenos utilizada para crear una vacuna de neoantígeno universal se selecciona en función de la frecuencia del alelo de MHC1 general en una población de pacientes determinada (Maiers *et al.* (2007) Hum. Immunol. 68(9):779-88).

**[00170]** En algunas otras realizaciones, la secuencia de neoantígeno (por ejemplo, un neoantígeno universal) es capaz de unirse al menos a un alelo HLA expresado en al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, o al menos el 45 % de los sujetos en una población de sujetos que padecen el trastorno neoplásico. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es capaz de provocar una respuesta de linfocitos T contra un tumor presente en al menos el 1 %, al menos el 5 % o al menos el 10 % de una población de sujetos que padecen el trastorno neoplásico.

**[00171]** En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno se ha identificado secuenciando al menos un péptido de neoantígeno, o su ARNm codificante, inducido en el sujeto administrando una cantidad eficaz del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno comprende una secuencia de neoantígeno inducida al poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad eficaz del

al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, la célula neoplásica está presente en un cultivo celular *in vitro*. En algunas realizaciones, la célula neoplásica se obtiene del sujeto. En algunas realizaciones, la célula neoplásica está presente en el sujeto.

**[00172]** En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido de neoantígeno y un vehículo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, cualquiera de los vehículos ejemplares descritos en el presente documento). En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno está unido al vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona de un péptido, una albúmina de suero, una hemocianina de lapa californiana, una inmunoglobulina, una tiroglobulina, una ovoalbúmina, un toxoide o un derivado de toxoide atenuado, una citocina y una quimiocina. En algunas realizaciones, el péptido de neoantígeno y el vehículo farmacéuticamente aceptable se unen covalentemente mediante un enlazador. En algunas realizaciones, el péptido de neoantígeno y el vehículo farmacéuticamente aceptable se expresan como una proteína de fusión. En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido de neoantígeno y un diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido de neoantígeno y un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

**[00173]** En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno. En

algunas realizaciones, el al menos un ARNm de neoantígeno codifica una o más de una secuencia de neoantígeno.

**[00174]** En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una secuencia de neoantígeno específica del sujeto. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una vacuna de neoantígeno personalizada para el sujeto. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es capaz de unirse al menos a un alelo HLA expresado en el sujeto.

**[00175]** En algunas otras realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una secuencia de neoantígeno universal. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una vacuna de neoantígeno universal. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es capaz de unirse al menos a un alelo HLA expresado en al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, o al menos el 45 % de los sujetos en una población de sujetos que padecen el trastorno neoplásico. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es capaz de provocar una respuesta de linfocitos T contra un tumor presente en al menos el 1 %, al menos el 5 % o al menos el 10 % de una población de sujetos que padecen el trastorno neoplásico.

**[00176]** En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno se ha identificado secuenciando la secuencia de proteína de al menos un neoantígeno. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno se ha identificado secuenciando al menos un ARNm que codifica un neoantígeno inducido en el sujeto administrando una cantidad eficaz del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e,

IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, el al menos un ARNm de neoantígeno comprende una secuencia de neoantígeno inducida al poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad eficaz del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, la célula neoplásica está presente en un cultivo celular *in vitro*. En algunas realizaciones, la célula neoplásica se obtiene del sujeto. En algunas realizaciones, la célula neoplásica está presente en el sujeto.

**[00177]** En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno y un vehículo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, cualquiera de los vehículos ejemplares descritos en el presente documento). En algunas realizaciones, el al menos un ARNm de neoantígeno está unido al vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona de un péptido, una albúmina de suero, una hemocianina de lapa californiana, una inmunoglobulina, una tiroglobulina, una ovoalbúmina, un toxoide o un derivado de toxoide atenuado, una citocina y una quimiocina. En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno y un diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno y un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el ARNm de neoantígeno se encapsula por un agente encapsulante. En algunas realizaciones, el agente

encapsulante es un liposoma. En algunas realizaciones, el agente encapsulante es una nanopartícula.

**[00178]** En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional comprende administrar una citocina o un análogo de citocina, por ejemplo, cualquier citocina o análogo de citocina divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto es intolerante, no responde o responde mal a la citocina o al análogo de citocina cuando se administra en solitario. En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina comprenden un potenciador de linfocitos T. En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina comprenden IL-2, IL-10, IL-12, IL-15, IFNγ y/o TNFα. En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina comprenden IL-2, IL-10, IL-12 y/o IL-15. En algunas realizaciones, la administración de la citocina o análogo de citocina mejora el cebado de linfocitos T tras la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos debido a la inducción y presentación de neoantígenos.

**[00179]** En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional comprende administrar linfocitos T dirigidos a tumor genomanipulados (es decir, CAR-T), por ejemplo, cualquier terapia CAR-T divulgada en el presente documento.

**[00180]** En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden comprender además detectar uno o más neoantígenos y/o una respuesta de linfocitos T en el sujeto después de la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I

(incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y, opcionalmente, continuar la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos si se detectan uno o más neoantígenos y/o una respuesta de linfocitos T. En algunas realizaciones, la detección de uno o más neoantígenos y/o una respuesta de linfocitos T en el sujeto indica la eficacia del tratamiento con el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, el tratamiento con la terapia adicional, junto con el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se continúa si se detectan uno o más neoantígenos y/o una respuesta de linfocitos T. En algunas realizaciones, el tratamiento se continúa a una dosificación y/o frecuencia reducidas si se detectan uno o más neoantígenos y/o una respuesta de linfocitos T.

**[00181]** En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden comprender además detectar una respuesta inmunitaria de ARN bicatenario en el sujeto después de la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y, opcionalmente, continuar la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos si se detecta una respuesta inmunitaria de ARN bicatenario. En algunas realizaciones, la detección de una respuesta inmunitaria de ARN bicatenario en el sujeto indica la eficacia del tratamiento con el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, el tratamiento con la terapia adicional, junto con el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se continúa si se detecta una respuesta inmunitaria de ARN bicatenario. En algunas realizaciones, el tratamiento se continúa a una dosificación y/o frecuencia reducidas si se detecta una respuesta inmunitaria de ARN bicatenario.

**[00182]** En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden comprender además detectar la muerte celular inmunógena en el sujeto después de la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y, opcionalmente, continuar la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos si se detecta la muerte celular inmunógena. En algunas realizaciones, la detección de la muerte celular inmunógena en el sujeto indica la eficacia del tratamiento con el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En

algunas realizaciones, el tratamiento con la terapia adicional, junto con el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se continúa si se detecta la muerte celular inmunógena. En algunas realizaciones, el tratamiento se continúa a una dosificación y/o frecuencia reducidas si se detecta la muerte celular inmunógena.

**[00183]** En algunas realizaciones, el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 150 mutaciones o menos. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 100 mutaciones o menos. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 50 mutaciones o menos. En algunas realizaciones, el sujeto tiene o se sospecha que tiene un trastorno neoplásico, por ejemplo, una neoplasia hematológica o un tumor sólido. En algunas realizaciones, la neoplasia hematológica se selecciona de una neoplasia de linfocitos B, una leucemia, un linfoma, y un mieloma. En algunas realizaciones, la neoplasia hematológica se selecciona de leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el tumor sólido se selecciona de cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de útero, carcinoma del conducto salival, melanoma, cáncer de colon, y cáncer de esófago. En algunas realizaciones, el tumor sólido se selecciona de cáncer de mama HER2 positivo, adenocarcinoma gástrico, y cáncer de próstata.

**[00184]** En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona además un método para tratar un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno

neoplásico, que comprende: (a) administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos induce al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T; (b) detectar uno o más neoantígenos y/o una respuesta de linfocitos T en el sujeto después de la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y (c) continuar la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos si se detectan uno o más neoantígenos y/o una respuesta de linfocitos T. En algunas realizaciones, la detección de uno o más neoantígenos y/o una respuesta de linfocitos T en el sujeto indica la eficacia del tratamiento con el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, el uno o más neoantígenos comprenden una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 1-29. En algunas realizaciones, el uno o más neoantígenos comprenden una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. En algunas realizaciones, el uno o más neoantígenos comprenden una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3. En algunas realizaciones, el uno o más neoantígenos comprenden una

secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 10-13.

**[00185]** En algunas realizaciones, un paciente que tiene un cáncer, como se describe en el presente documento, puede tratarse con una combinación de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y una terapia con inhibidores de puntos de control.

**[00186]** Se ha demostrado que el tratamiento de pacientes con inhibición de puntos de control inmunes tiene una eficacia sólida en ciertas indicaciones clínicas. Recientemente, la FDA aprobó el uso de un inhibidor de puntos de control en pacientes con tumores que exhibían una alta inestabilidad de microsatélites, independiente del linaje tisular. Esta aprobación se basó, en parte, a la observación de que las tasas de respuesta se correlacionan positivamente con la carga mutacional (Rizvi *et al.* (2015) Science 348(6230):124-8; Hellmann *et al.* (2018) Cancer Cell 33(5):853-861). Las estimaciones de la bibliografía varían en números absolutos y por linaje, pero generalmente apoyan que por encima de un umbral de ~150-250 mutaciones, la probabilidad de respuesta aumenta. El análisis de los datos de TCGA muestra que un gran porcentaje de linajes tumorales de aparición en adultos tienen una carga mutacional no sinónima comparativamente baja (Vogelstein *et al.* (2013) Science 339:1549-58). La mayoría de los linajes tienen tasas mutacionales no sinónimas medias de ~30-80 por paciente, muy por debajo de los umbrales para mejores probabilidades de respuesta a los inhibidores de puntos de control.

**[00187]** Por ejemplo, se ha demostrado que el cáncer de mama HER2 positivo tiene una media de ~60 mutaciones no sinónimas presentes por muestra de paciente. Sin embargo, el umbral para la eficacia del tratamiento con inhibidores de puntos de control, como se ha mencionado anteriormente, se estima en el intervalo de ~150-250 mutaciones no sinónimas, es decir, los pacientes por encima de este umbral tienen más probabilidades de mostrar remisión completa, remisión parcial y/o enfermedad estable, mientras que los pacientes por debajo de este umbral tienen más probabilidades de presentar una enfermedad progresiva. Por lo tanto, son deseables estrategias para mejorar el número aparente de mutaciones no sinónimos y/o neoantígenos que se presentan en las células tumorales y pueden mejorar la probabilidad general de respuesta, por ejemplo, a las terapias con inhibidores de puntos de control. Dado que las citocinas (y análogos de las mismas) actúan a través de un mecanismo de acción similar, dichas estrategias también pueden mejorar la probabilidad general de respuesta a las terapias a base de citocinas.

**[00188]** Las tasas de respuesta actuales en cáncer de mama HER2 positivo son ~15-25 % (CTI NCT02129556). En algunas realizaciones divulgadas en el presente documento, el tratamiento de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con una terapia con inhibidores de puntos de control y/o citocinas puede mejorar dichas tasas de respuesta. En algunas realizaciones, el tratamiento con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con una terapia con inhibidores de puntos de control y/o citocinas puede aplicarse a cualquier tumor de inicio en adultos, particularmente aquellos en los que la tasa mutacional no sinónima media está por debajo del umbral estimado de ~150 mutaciones. En algunas realizaciones, los tipos de cáncer ejemplares adecuados para el tratamiento con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en solitario o en combinación con una terapia adicional (por ejemplo, una terapia con inhibidores de puntos de control, una terapia con citocinas) incluyen, pero sin limitación, cáncer de esófago, linfoma no Hodgkin, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, adenocarcinoma pancreático, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer hepatocelular, glioblastoma, cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 positivo), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), leucemia linfocítica crónica, y leucemia mieloide aguda. Otros tipos de cáncer adecuados ejemplares se identifican, por ejemplo, en Vogelstein *et al.* (2013) Science 339:1549-58, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

**[00189]** Dado que muchas terapias con inhibidores de puntos de control se basan en la expresión crónica de antígenos asociados a tumor, se requieren refuerzos de tratamiento regulares para la eficacia y para "reestimular" poblaciones de linfocitos T reactivas. La naturaleza inducible de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y

Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los neoantígenos derivados descritos en el presente documento proporcionan regímenes de dosificación terapéuticos que pueden diseñarse para mejorar la respuesta inmunitaria de los linfocitos T reactivos a neoantígenos, mientras se limita el agotamiento de los linfocitos T a menudo causado por la estimulación crónica de antígenos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una dosis inicial de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administra a un sujeto para desencadenar el corte y empalme aberrante y la producción de péptidos de neoantígeno. Después de un periodo de tiempo para permitir la producción de proteínas y la presentación de antígenos, en algunas realizaciones, a continuación, se administra al sujeto una dosis inicial de un inhibidor de puntos de control para estimular y/o mejorar el cebado y la expansión de los linfocitos T efectores. En algunas realizaciones, el periodo de espera entre dosis de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el inhibidor de puntos de control es de aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, o aproximadamente 7 días. En algunas realizaciones, el periodo de espera es entre aproximadamente 3 días y aproximadamente 5 días.

**[00190]** En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a CTLA4, OX40, CD40 y/o GITR. En algunas realizaciones, el beneficio terapéutico de combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I

(incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un inhibidor de puntos de control puede ser aditivo o superaditivo.

**[00191]** En algunas realizaciones, la administración de la cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se inicia antes de administración del inhibidor de puntos de control.

**[00192]** En algunas realizaciones, la administración de la cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se inicia después de la administración del inhibidor de puntos de control.

**[00193]** En algunas realizaciones, la administración de la cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se inicia concurrentemente con la administración del inhibidor de puntos de control, por ejemplo, en un producto formulado individualmente o productos formulados por separado administrados en un solo procedimiento.

**[00194]** En algunas realizaciones, después de un periodo para permitir el cebado y expansión de linfocitos T, a continuación, al sujeto se le administra una segunda dosis o posterior de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para desencadenar la representación de péptidos

de neoantígeno. En algunas realizaciones, el periodo de espera entre una dosis inicial de un inhibidor de puntos de control y una segunda dosis o posterior de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos es de aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, o aproximadamente 5 semanas. En algunas realizaciones, el periodo de espera es de aproximadamente 3 semanas. Después de una segunda dosis o posterior de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en algunas realizaciones, el sistema inmunitario puede interactuar con las células tumorales presentadoras de neoantígeno y/o provocar la muerte de los linfocitos tumorales. En algunas realizaciones, a continuación, al sujeto se le administra una segunda dosis o posterior del inhibidor de puntos de control para expandir más la población de linfocitos T efectores de memoria, después de permitir el cebado y la expansión de linfocitos T secundarios.

**[00195]** En algunas realizaciones, el periodo de espera entre una dosis inicial de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y una segunda dosis o posterior de un inhibidor de puntos de control es de aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, o aproximadamente 5 semanas. En algunas realizaciones, el periodo de espera es de aproximadamente 3 semanas.

**[00196]** En algunas realizaciones, la dosificación de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, después de este régimen de tratamiento inicial ejemplar puede ser pulsátil, es decir, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se puede dosificar a intervalos (por ejemplo, aproximadamente cada 4 semanas, aproximadamente cada 5 semanas, aproximadamente cada 6 semanas) para permitir la presentación de antígenos, la activación de los linfocitos T y/o la destrucción de las células tumorales y/o la recuperación de la población de linfocitos T de memoria. En momentos posteriores, en algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, el tratamiento puede combinarse con uno o más inhibidores de puntos de control dirigidos a restaurar la funcionalidad efectora en poblaciones de linfocitos T agotadas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, en momentos posteriores, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, el tratamiento puede combinarse con uno o más inhibidores de puntos de control dirigidos a PD1/PDL1, LAG3 y/o TIM3. En algunas realizaciones, la naturaleza pulsada de la presentación y cebado de neoantígenos puede permitir que un inhibidor de puntos de control y/o al menos un compuesto

elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administren con menos frecuencia y/o en dosis más bajas. En algunas realizaciones, la naturaleza pulsada de la presentación de neoantígenos puede proporcionar uno o más beneficios de tratamiento para un inhibidor de puntos de control (por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA4 tal como ipilimumab), con respecto al inhibidor de puntos de control cuando se administra sin la administración concurrente de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, reduciendo el riesgo potencial de reacciones adversas que a menudo se observan con el régimen de dosificación estándar del inhibidor de puntos de control.

**[00197]** En ciertas realizaciones, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor de la vía del antígeno asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA4). CTLA4, también conocido como CD152, es un receptor de proteínas que regula negativamente las respuestas inmunitarias. CTLA4 se expresa constitutivamente en los linfocitos T reguladores, pero solo se regula positivamente en los linfocitos T convencionales después de la activación. Como se usa en el presente documento, el término "inhibidor de CTLA4" se refiere a cualquier inhibidor de CTLA4 y/o la vía de CTLA4. Los inhibidores de CTLA4 ejemplares incluyen, pero sin limitación, anticuerpos anti-CTLA4. Los anticuerpos bloqueadores de CTLA4 para su uso en seres humanos se desarrollaron basándose en la actividad preclínica observada en modelos de ratón de inmunidad antitumoral. Los

anticuerpos anti-CTLA4 ejemplares incluyen, pero sin limitación, ipilimumab (MDX-010) y tremelimumab (CP-675,206), ambos completamente humanos. El ipilimumab es una IgG1 con una semivida en plasma de aproximadamente 12-14 días; tremelimumab es una IgG2 con una semivida en plasma de aproximadamente 22 días. Véanse, por ejemplo, Phan *et al.* (2003) Proc Natl Acad Sci USA. 100:8372-7; Ribas *et al.* (2005) J Clin Oncol. 23:8968-77; Weber *et al.* (2008) J Clin Oncol. 26:5950-6. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CTLA4 es ipilimumab.

**[00198]** En ciertas realizaciones, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor de la vía de muerte programada 1 (PD1). La vía de muerte celular programada 1 (PD1) representa un importante interruptor de control inmune que puede ser activado por las células tumorales para superar la vigilancia inmunitaria activa de los linfocitos T. Los ligandos para PD1 (PDL1 y PDL2) se expresan constitutivamente o pueden inducirse en diversos tumores. Se ha encontrado que la alta expresión de PDL1 en células tumorales (y en menor grado de PDL2) se correlaciona con un mal pronóstico y supervivencia en diversos otros tipos de tumores sólidos. Además, se ha sugerido que PD1 regula la expansión de linfocitos T específicos de tumor en pacientes con melanoma maligno. Estas observaciones sugieren que la vía de PD1/PDL1 desempeña un papel crítico en la evasión inmune del tumor y puede considerarse una diana atractiva para la intervención terapéutica. Como se usa en el presente documento, el término "inhibidor de PD1" se refiere a cualquier inhibidor de PD1 y/o la vía de PD1. Los inhibidores de PD1 ejemplares incluyen, pero sin limitación, anticuerpos anti-PD1 y anti-PDL1. En ciertas realizaciones, el inhibidor de puntos de

control es un anticuerpo anti-PD1. Los anticuerpos anti-PD1 ejemplares incluyen, pero sin limitación, nivolumab y pembrolizumab (MK-3475). Nivolumab, por ejemplo, es un anticuerpo inhibidor de puntos de control inmunes PD1 de inmunoglobulina G4 (IgG4) completamente humana que altera la interacción del receptor PD1 con sus ligandos PDL1 y PDL2, inhibiendo así la respuesta inmunitaria celular (Guo *et al.* (2017) J Cancer 8(3):410-6). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD1 es nivolumab. Pembrolizumab, por ejemplo, es un mAb humanizado potente y altamente selectivo del isotipo de IgG4/kappa diseñado para bloquear directamente la interacción entre PD1 y sus ligandos, PDL1 y PDL2. Pembrolizumab mejora en gran medida las respuestas inmunitarias de los linfocitos T en cultivos de células sanguíneas de donantes humanos sanos, pacientes con cáncer, y primates. También se ha informado que pembrolizumab modula el nivel de interleucina-2 (IL-2), factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), interferón gamma (IFNγ), y otras citocinas. Los anticuerpos anti-PDL1 ejemplares incluyen, pero sin limitación, atezolizumab, avelumab y durvalumab. Atezolizumab, por ejemplo, es un mAb humanizado de IgG1 que se informa que bloquea la interacción PD1/PDL1, al dirigir el PDL1 expresado en numerosos tipos de células neoplásicas. Este bloqueo de la vía PD1/PDL1 puede estimular los mecanismos de defensa inmunes contra los tumores (Abdin *et al.* (2018) Cancers (Basel) 10(2):32). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PDL1 es atezolizumab.

**[00199]** En ciertas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a PD1/PDL1, CTLA4, OX40, CD40, LAG3, TIM3, GITR y/o KIR. En ciertas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a CTLA4,

OX40, CD40 y/o GITR. En ciertas realizaciones, un inhibidor de puntos de control se dirige con un anticuerpo inhibidor u otra molécula inhibidora similar (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor anti-CTLA4 o anti-PD1/PDL1). En algunas otras realizaciones, un inhibidor de puntos de control se dirige con un agonista para la diana; ejemplos de esta clase incluyen las dianas estimuladoras OX40, CD40 y/o GITR. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control dirigido a OX40, CD40 y/o GITR es un anticuerpo agonista. Los anticuerpos agonistas dirigidos contra OX40 pueden tener un papel doble, inhibir la supresión de linfocitos T reguladores, mientras mejoran las funciones de los linfocitos T efectores. También se ha demostrado que los anticuerpos agonistas anti-GITR hacen que los linfocitos T efectores sean más resistentes a la inhibición inducida por los linfocitos T reguladores (Karaki *et al.* (2016) Vaccines (Basel) 4(4):37). Asimismo, los anticuerpos agonistas CD40 demuestran actividad antitumoral dependiente de linfocitos T. La activación de CD40 en células dendríticas aumenta la presentación cruzada de antígenos tumorales y, en consecuencia, el número de linfocitos T efectores activados dirigidos a tumor (Ellmark *et al.* (2015) Oncoimmunol. 4(7):e1011484).

**[00200]** En ciertas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a CTLA4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA4). En ciertas realizaciones, el direccionamiento de CTLA4 facilita el cebado y la activación de los linfocitos T sin tratar. En ciertas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a OX40 (por ejemplo, un anticuerpo anti-OX40). En ciertas realizaciones, el direccionamiento de OX40 mejora la expansión de los linfocitos T efectores. En ciertas

realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a CD40 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD40). En ciertas realizaciones, el direccionamiento de CD40 inhibe el cebado "tolerogénico" de linfocitos T y/o la formación de linfocitos T reguladores. En ciertas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a GITR (por ejemplo, un anticuerpo anti-GITR). En ciertas realizaciones, el direccionamiento de GITR inhibe la actividad de los linfocitos T reguladores. En ciertas realizaciones, el beneficio de la terapia de combinación (por ejemplo, el efecto sobre al menos un síntoma o el riesgo/tasa de progresión de la enfermedad) con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un agente dirigido a CTLA4, OX40, CD40 y/o GITR es aditivo. En algunas realizaciones, el beneficio de la terapia de combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un agente dirigido a CTLA4, OX40, CD40 y/o GITR es superaditivo (es decir, sinérgico).

**[00201]** Las estrategias de tratamiento con inhibidores de puntos de control se basan en la hipótesis de que el tratamiento facilita y/o mejora el cebado de las respuestas de los linfocitos T a tumores débiles o deficientes en antígeno (por ejemplo, CTLA4) o que el tratamiento restaura y/o revitaliza los linfocitos T que responden a antígenos tumorales, pero se han "agotado" debido a la naturaleza crónica de la presentación del

antígeno (por ejemplo, PD1, PDL1) (Chen y Mellman (2013) Immunity 39(1):1-10). Se conocen en la técnica ejemplos de agentes y terapias de inhibición de puntos de control adecuados, por ejemplo, anticuerpos anti-PD1, anti-PDL1, o anti-CTLA4. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 2001/014424 WO 2013/173223, WO 2016/007235.

**[00202]** Combinar estas respuestas de linfocitos T cebados después de la terapia con inhibidores de puntos de control con tratamiento para inducir neoantígenos en células tumorales (por ejemplo, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con las que puede reaccionar el sistema inmunitario cebador, puede proporcionar una sinergia beneficiosa. Como compuestos elegidos entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, aún no se han presentado neoantígenos derivados para el cebado de linfocitos T, la combinación con un inhibidor de CTLA4 puede ser particularmente beneficiosa. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para inducir la producción de neoantígenos., seguido antes, simultáneamente o después de una administración inicial de un inhibidor de CTLA4 para estimular el cebado de linfocitos T CD8. En algunas realizaciones, se proporcionan al paciente administraciones adicionales de un inhibidor de CTLA4, por

ejemplo, para estimular adicionalmente el cebado y/o la activación de poblaciones de CD8 reactivas a neoantígenos. En algunas realizaciones, se pueden administrar al paciente administraciones adicionales de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para aumentar la presentación de neoantígenos por el tumor. Las administraciones repetidas de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y la terapia con inhibidores de puntos de control puede tener lugar al mismo tiempo o en intervalos escalonados. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende además administrar un tratamiento conjunto con inhibidores de PD1/PDL1, por ejemplo, para restaurar la función efectora de los linfocitos T dirigidos a neoantígenos agotados dentro del microambiente tumoral.

**[00203]** Los términos "combinación" o "terapia de combinación", como se usan en el presente documento, se refieren a la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con un agente o terapia adicional (por ejemplo, un inhibidor de puntos de control, una citocina o análogo de citocina, una vacuna de neoantígeno, CAR-T), como parte de un régimen de tratamiento destinado a proporcionar un efecto beneficioso (es decir, aditivo o sinérgico) de la acción conjunta de uno o más de los

agentes administrados. En algunas realizaciones, la combinación también puede incluir uno o más agentes adicionales, incluyendo, pero sin limitación, agentes quimioterapéuticos, agentes anti-angiogénesis, y agentes que reducen la inmunosupresión (por ejemplo, un segundo inhibidor de puntos de control). El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero sin limitación, la acción farmacocinética o farmacodinámica conjunta resultante de la combinación de los agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación se lleva a cabo típicamente a lo largo de un periodo de tiempo definido (por ejemplo, minutos, horas, días o semanas, dependiendo de la combinación seleccionada).

**[00204]** Administrado "en combinación" o "administración conjunta", como se usan en el presente documento, significan que se administran dos o más tratamientos diferentes a un sujeto durante la aflicción del sujeto con una afección médica (por ejemplo, cáncer o un trastorno neoplásico), en cualquier orden. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los dos o más tratamientos se administran después de que el sujeto haya sido diagnosticado con una enfermedad o trastorno, y antes de que la enfermedad o trastorno se haya curado o eliminado, o cuando se identifique que un sujeto está en riesgo pero antes de que el sujeto haya desarrollado síntomas de la enfermedad. En algunas realizaciones, la administración de un tratamiento todavía está ocurriendo cuando comienza la administración del segundo tratamiento, de modo que hay superposición. En algunas realizaciones, el primer y segundo tratamientos se inician al mismo tiempo. Estos tipos de administración se denominan a veces en el presente documento como administración "simultánea", "concurrente" o

"concomitante". En otras realizaciones, la administración de un tratamiento finaliza antes de que comience la administración del segundo tratamiento. Este tipo de administración a veces se denomina en el presente documento administración "sucesiva" o "secuencial".

**[00205]** En algunas realizaciones, los dos tratamientos (por ejemplo, al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un inhibidor de puntos de control) están comprendidos en la misma composición. Dichas composiciones se pueden administrar en cualquier forma apropiada y por cualquier vía adecuada. En otras realizaciones, los dos tratamientos (por ejemplo, al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un inhibidor de puntos de control) se administran en composiciones separadas, en cualquier forma apropiada, y por cualquier vía adecuada. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y una composición que comprende un inhibidor de puntos de control pueden administrarse de forma simultánea o secuencial, en cualquier orden en diferentes momentos; en cualquier caso, deben administrarse lo suficientemente cerca en el tiempo como para proporcionar el efecto terapéutico o profiláctico deseado.

**[00206]** En realizaciones de administración simultánea o secuencial, el tratamiento puede ser más

eficaz debido a la administración combinada. En algunas realizaciones, el primer tratamiento es más eficaz, por ejemplo, se observa un efecto equivalente con menos del primer tratamiento (por ejemplo, con una dosis más baja), de lo que se vería si el primer tratamiento se administrara en ausencia del segundo tratamiento. En algunas realizaciones, el primer tratamiento es más eficaz, de manera que la reducción de un síntoma, u otro parámetro asociado con la enfermedad o trastorno, es mayor que lo que se observaría con el primer tratamiento administrado en ausencia del segundo tratamiento. En otras realizaciones, se observa una situación análoga con el segundo tratamiento. En algunas realizaciones, el beneficio de la terapia de combinación (por ejemplo, el efecto sobre al menos un síntoma o el riesgo/tasa de progresión de la enfermedad) es aditivo. En algunas realizaciones, el beneficio de la terapia de combinación es superaditivo.

**[00207]** En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite y/o un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico, administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y al menos una terapia adicional (por ejemplo, una terapia con inhibidores de puntos de control, una citocina o análogo de citocina, una vacuna de neoantígeno, CAR-T). En algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, induce al menos

un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T. En algunas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, induce una respuesta inmunitaria del ARN bicatenario. En algunas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, induce la muerte celular inmunógena. En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional puede comprender al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco terapias adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, puede administrarse en combinación con dos terapias de puntos de control, es decir, usando dos inhibidores de puntos de control diferentes. En algunas otras realizaciones, al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, puede administrarse en combinación con una terapia con inhibidores de puntos de control y una vacuna de neoantígeno.

**[00208]** En algunas realizaciones de la terapia de combinación, la cantidad administrada de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o la al menos una terapia adicional se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, con respecto a una dosificación estándar de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o la al menos una terapia adicional se administra al menos un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 % menos frecuentemente, con respecto a un régimen de dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la cantidad administrada y/o la dosificación del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o la al menos una terapia adicional, dan como resultado una menor toxicidad sistémica y/o una mejor tolerancia.

**[00209]** En algunas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se inicia antes de la administración de la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la administración de una cantidad

terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se inicia después de la administración de la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se inicia al mismo tiempo que la administración de la al menos una terapia adicional.

**[00210]** En algunas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se repite al menos una vez después de la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, usada para la administración repetida, se reduce con respecto a la cantidad utilizada para la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, usada para la administración repetida, se reduce con respecto a una dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, la cantidad del al

menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, usada para la administración repetida, se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, con respecto a una dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[00211]** En algunas realizaciones, la administración de la al menos una terapia adicional se repite al menos una vez después de la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad de la al menos una terapia adicional usada para la administración repetida, se reduce con respecto a la cantidad utilizada para la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad de la al menos una terapia adicional usada para la administración repetida, se reduce con respecto a una dosificación estándar de la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la cantidad de la al menos una terapia adicional usada para la administración repetida, se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, con respecto a una dosificación estándar de la al menos una terapia adicional.

**[00212]** En algunas realizaciones, la administración repetida de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, es concurrente con la administración repetida de la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la administración repetida de una cantidad terapéuticamente eficaz de al

menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, es secuencial o escalonada con la administración repetida de la al menos una terapia adicional.

**[00213]** En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite y/o un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico, administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y una terapia con inhibidores de puntos de control. En algunas realizaciones, la terapia con inhibidores de puntos de control comprende administrar al menos un inhibidor de puntos de control. En algunas realizaciones, el sujeto es intolerante, no responde o responde mal al menos a un inhibidor de puntos de control cuando se administra en solitario. En algunas realizaciones, se puede considerar que un sujeto no responde o responde mal al menos a un inhibidor de puntos de control según se determina usando, por ejemplo, los Criterios de respuesta relacionados con la inmunidad (irRC) y/o los Criterios de evaluación de respuesta relacionados con la inmunidad en tumores sólidos (irRECIST). Véanse, por ejemplo, Wolchok *et al.* (2009) Clin Cancer Res. 15(23):7412-20; Bohnsack *et al.* "Adaptation of the Immune-Related Response Criteria:irRECIST" (Abstract 4958) ESMO 2014. Los criterios ejemplares pueden incluir los utilizados en la técnica para definir cuándo los tumores en pacientes con cáncer mejoran ("responden"), permanecen iguales ("se estabilizan"), o empeorar

("avanzan") durante el tratamiento, cuando el tratamiento que se está evaluando es un fármaco inmunoncológico (por ejemplo, un inhibidor de puntos de control). En algunas realizaciones, un sujeto puede considerarse intolerante al menos a un inhibidor de puntos de control si el sujeto presenta uno o más de un evento adverso (grado 2+) identificado para el inhibidor de puntos de control respectivo (por ejemplo, ipilimumab). En algunas realizaciones, por ejemplo, un sujeto puede considerarse intolerante al tratamiento con ipilimumab si el sujeto presenta uno o más eventos adversos elegidos entre enterocolitis, hepatitis, dermatitis (incluida necrólisis epidérmica tóxica), neuropatía y endocrinopatía (Suplemento de etiqueta de la FDA de Yervoy® (ipilimumab), 2018).

**[00214]** En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a PD1/PDL1, CTLA4, OX40, CD40, LAG3, TIM3, GITR y/o KIR. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a CTLA4, OX40, CD40 y/o GITR. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control se dirige con un anticuerpo inhibidor u otra molécula inhibidora similar. En algunas otras realizaciones, el inhibidor de puntos de control se dirige con un anticuerpo agonista u otra molécula agonista similar. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control comprende un inhibidor de la vía del antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA4). En algunas realizaciones, el inhibidor de CTLA4 es un anticuerpo anti-CTLA4. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CTLA4 es ipilimumab. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control comprende un inhibidor de la vía de muerte programada 1 (PD1). En algunas realizaciones, el inhibidor de PD1 es un anticuerpo anti-PD1. En algunas

realizaciones, el anticuerpo anti-PD1 es nivolumab. En algunas realizaciones, el inhibidor de PD1 es un anticuerpo anti-PDL1. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PDL1 es atezolizumab. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control comprende un inhibidor de CTLA4 y un inhibidor de PD1. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a OX40. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a CD40. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a GITR. En algunas realizaciones, el beneficio de la terapia de combinación (por ejemplo, el efecto sobre al menos un síntoma o el riesgo/tasa de progresión de la enfermedad) con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un inhibidor de puntos de control (por ejemplo, un anticuerpo o molécula dirigida a CTLA4, PD1/PDL1, OX40, CD40 y/o GITR) es aditivo. En algunas realizaciones, el beneficio de la terapia de combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un inhibidor de puntos de control (por ejemplo, un anticuerpo o molécula dirigida a CTLA4, PD1/PDL1, OX40, CD40 y/o GITR) es superaditivo es decir, sinérgico).

**[00215]** En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite y/o un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico, administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos

un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y una terapia con citocinas o análogos de citocinas. En algunas realizaciones, la terapia con citocinas o análogos de citocinas comprende administrar al menos una citocina o análogo de citocina. En algunas realizaciones, el sujeto es intolerante, no responde o responde mal al menos a una citocina o análogo de citocina cuando se administra en solitario.

**[00216]** En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina comprenden un potenciador de linfocitos T. En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina comprenden IL-2, IL-10, IL-12, IL-15, IFNγ y/o TNFα. En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina comprenden IL-2, IL-10, IL-12 y/o IL-15. En algunas realizaciones, la administración de una citocina o análogo de citocina mejora el cebado de linfocitos T después de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, debido a la inducción y la presentación de neoantígenos.

**[00217]** En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina comprenden IL-2. En algunas realizaciones, IL-2 estimula las señales a las células efectoras promoviendo su expansión (Rosenberg (2014) J Immunol. 192(12):5451-8). En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina comprenden IL-10. En algunas realizaciones, IL-10 estimula el cebado y la activación de linfocitos T CD8+ (Mumm *et al.* (2011) Cancer

Cell 20(6):781-96). En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina comprenden IL-12. En algunas realizaciones, IL-12 une las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas para estimular el cebado específico de antígeno y el direccionamiento (Tugues *et al.* (2015) Cell Death Differ. 22(2):237-46). En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina comprenden IL-15. En algunas realizaciones, IL-15 estimula el cebado y/o la activación de los linfocitos T efectores (CD8). En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina comprenden IFNγ. En algunas realizaciones, IFNγ complementa la secreción de linfocitos T efectores de IFNγ. En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina comprenden TNFα. En algunas realizaciones, TNFα complementa la secreción de linfocitos T efectores de TNFα.

**[00218]** En algunas realizaciones, una dosis inicial de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administra a un sujeto para desencadenar el corte y empalme aberrante y la producción de péptidos de neoantígeno. Después de un periodo para permitir la producción de proteínas y la presentación de antígenos, en algunas realizaciones, a continuación, se administra al sujeto una dosis inicial de una citocina o análogo de citocina para estimular y/o mejorar el cebado y la expansión de los linfocitos T efectores. En algunas realizaciones, el periodo de espera entre dosis del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y la citocina o el análogo de citocina es de

aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, o aproximadamente 7 días. En algunas realizaciones, el periodo de espera es entre aproximadamente 3 días y aproximadamente 5 días. En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina es IL-2, IL-10, IL-12, IL-15, IFNγ y/o TNFα. En algunas realizaciones, el beneficio terapéutico de combinación del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y una citocina o análogo de citocina, puede ser aditivo o superaditivo.

**[00219]** En algunas realizaciones, después de un periodo para permitir el cebado y expansión de linfocitos T, a continuación, al sujeto se le administra una segunda dosis o posterior de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para desencadenar la representación de péptidos de neoantígeno. En algunas realizaciones, el periodo de espera entre una dosis inicial de una citocina o análogo de citocina y una segunda dosis o posterior de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, es de aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, o aproximadamente 5 semanas. En algunas realizaciones, el periodo de espera es de aproximadamente 3 semanas. En algunas realizaciones, las dosis posteriores de la citocina o análogo de citocina pueden administrarse, por ejemplo, intercaladas entre dosis posteriores de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido

entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Después de una segunda dosis o posterior de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en algunas realizaciones, el sistema inmunitario puede interactuar con las células tumorales presentadoras de neoantígeno y/o provocar la muerte de los linfocitos tumorales. En algunas realizaciones, la dosificación de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, después de este régimen de tratamiento inicial ejemplar puede ser pulsátil, es decir, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se puede dosificar a intervalos prolongados (por ejemplo, aproximadamente cada 4 semanas, aproximadamente cada 5 semanas, aproximadamente cada 6 semanas) para permitir la presentación de antígenos, la activación de los linfocitos T y/o la destrucción de las células tumorales y/o la recuperación de la población de linfocitos T de memoria.

**[00220]** En algunas realizaciones, el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 150 mutaciones o menos. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 100 mutaciones o menos. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 50 mutaciones o menos. En algunas realizaciones, el sujeto

tiene o se sospecha que tiene un trastorno neoplásico, por ejemplo, una neoplasia hematológica o un tumor sólido. En algunas realizaciones, la neoplasia hematológica se elige entre una neoplasia de linfocitos B, una leucemia, un linfoma, y un mieloma. En algunas realizaciones, la neoplasia hematológica se elige entre leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el tumor sólido se elige entre cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de útero, carcinoma del conducto salival, melanoma, cáncer de colon, y cáncer de esófago. En algunas realizaciones, el tumor sólido se elige entre cáncer de mama HER2 positivo, adenocarcinoma gástrico, y cáncer de próstata.

**[00221]** En algunas realizaciones, el sujeto necesita un método para tratar el cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer es una neoplasia hematológica o un tumor sólido. En algunas realizaciones, la neoplasia hematológica se elige entre una neoplasia de linfocitos B, una leucemia, un linfoma, y un mieloma. En algunas realizaciones, la neoplasia hematológica se elige entre leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el tumor sólido se elige entre cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de útero, carcinoma del conducto salival, melanoma, cáncer de colon, y cáncer de esófago. En algunas realizaciones, el tumor sólido se elige entre cáncer de mama HER2 positivo, adenocarcinoma gástrico, y cáncer de próstata. En algunas realizaciones, un paciente que tiene un cáncer, como se describe en el presente documento, puede tratarse con una combinación de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las

Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y una vacuna de neoantígeno. Sin quedar ligado por la teoría, las vacunas, utilizadas en solitario o en combinación con moléculas de inhibidor de puntos de control inmunes (ICI), se han mostrado prometedoras en los primeros ensayos (Ott *et al.* (2017) Nature 547(7662):217-21; Sahin *et al.* (2017) Nature 547(7662):222-6), pero generalmente requieren la secuenciación de las mutaciones tumorales del paciente (Ott *et al.* (2017) Nature 547(7662):217-21; Aldous y Dong (2018) Bioorg. Med. Chem. 26(10):2842-9). Como tal, las vacunas a menudo dependen de un número suficiente de mutaciones no sinónimas que son antigénicas. En general, los tumores con una carga mutacional muy baja proporcionan pocos antígenos candidatos, y aquellos con crecimiento rápido proporcionan un tiempo limitado para identificar y producir vacunas específicas para el paciente.

**[00222]** Hasta la fecha, los intentos de desarrollar vacunas que sean ampliamente inmunógenas en un gran porcentaje de pacientes se han centrado en proteínas que están mutadas frecuentemente, sobreexpresadas ectópicamente, o amplificadas y/o que existen como proteínas "propias" dentro del organismo. Además, estas proteínas a menudo se expresan en tejidos inmunológicamente restringidos (por ejemplo, marcadores neuronales expresados en tipos de tumores neuroendocrinos), mientras que otras pueden expresarse normalmente durante la embriogénesis (por ejemplo, antígenos oncofetales). Por lo tanto, la utilidad de las vacunas que utilizan dichas proteínas como antígenos, a menudo se limita a linajes o subconjuntos tumorales específicos en los que se presentan uno o más de los antígenos. La utilidad de la vacuna también debería

confirmarse mediante la secuenciación de muestras de tumores de pacientes, lo que puede llevar mucho tiempo.

**[00223]** Además, si estos antígenos existen como proteínas "propias", el sistema inmunitario probablemente estaría preparado para reconocerlas como "propias" y, por lo tanto, no respondería. O, como alternativa, si el sistema inmunitario puede montar una respuesta efectora a estos antígenos, puede provocar efectos secundarios en el lado específico en los tejidos donde se puede expresar el antígeno. En ambos casos, uno de los desafíos clave es que la mayoría de los péptidos antigénicos se derivan de genes "pasajeros" (es decir, genes que están mutados o amplificados en el curso de la tumorigénesis, pero que no desempeñan un papel crítico en la supervivencia continuada o la proliferación del propio tumor). Como tal, estos genes pueden silenciarse sin consecuencias significativas para la progresión tumoral y, por lo tanto, permitirán que un tumor "escape" de una respuesta inmunitaria contra estos antígenos. Sin desear quedar ligando a la teoría, este mecanismo puede desempeñar un papel en la evolución del tumor, donde las mutaciones aleatorias que son fuertemente antigénicas a menudo se "seleccionan contra" por el tumor durante las primeras etapas de la tumorigénesis (Dunn *et al.* (2004) Annu. Rev. Immunol. 22:329-60).

**[00224]** Además, cierta evidencia también indica que la presentación crónica de antígenos y la estimulación inmune pueden conducir a la anergia y el agotamiento de las células inmunes (Pardoll (2012) Nat. Rev. Cancer 12(4):252-64). Estos fenotipos son la base del fundamento terapéutico detrás de los tratamientos actuales con ICI, ya que se ha demostrado que un ICI reprime el fenotipo de células inmunes agotadas (α-PD1/PD-L1) o facilita respuestas de

células inmunes adicionales (α-CTLA4). En particular, con la terapia α-CTLA4, se ha informado que un cierto subconjunto de pacientes exhibe eventos adversos graves relacionados con el sistema inmunitario que pueden atribuirse a la promoción de la activación de los linfocitos T y una ruptura de los mecanismos de tolerancia inmunitaria que restringen las respuestas inmunitarias autorreactivas.

**[00225]** Ambos enfoques (es decir, desencadenar o mejorar las respuestas inmunitarias *de novo* a los neoantígenos o desreprimir la anergia o el agotamiento de las respuestas inmunitarias existentes) están vinculados a una activación inmunitaria crónica. Como tal, estos enfoques son sensibles a la anergia, la edición, y otros mecanismos mediados por tumores diseñados para suprimir el compromiso inmunológico.

**[00226]** Por el contrario, el tratamiento con al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, puede inducir una respuesta inmunitaria a secuencias novedosas que representan neoantígenos. En algunas realizaciones, la presentación de neoantígenos proporciona el sistema inmunitario adaptativo dianas más divergentes con las que acoplarse y activarse. En algunas realizaciones, la capacidad de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para inducir de forma precisa el corte y empalme alternativo y los neoantígenos resultantes puede reducir el riesgo de fatiga del sistema inmunitario debido a la exposición crónica a neoantígenos inducidos por mutaciones

y/o limitar la capacidad de las células tumorales para adaptarse con el fin de evadir la terapia. En algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una vacuna de neoantígenos mejora la respuesta inmunitaria a los neoantígenos producidos por el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administra antes, durante o después de la vacunación. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o la vacuna se pueden administrar una vez o más de una vez durante el curso del tratamiento. En algunas realizaciones, la vacuna se administra una vez y el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administra más de una vez durante el curso del tratamiento. En algunas realizaciones, la vacuna se administra una vez y después se administran uno o más refuerzos durante el curso del tratamiento.

**[00227]** Como se usa en el presente documento, el término "vacuna de neoantígeno" se refiere a una muestra combinada de uno o más péptidos o ARNm de neoantígeno inmunógeno, por ejemplo, al menos dos, al menos tres, al

menos cuatro, al menos cinco, o más péptidos de neoantígeno. El término "vacuna" se refiere a una composición para generar inmunidad para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad (por ejemplo, un trastorno neoplásico, por ejemplo, una neoplasia hematológica o un tumor sólido). Por consiguiente, las vacunas son medicamentos que comprenden agentes inmunógenos y están destinados a ser utilizados en seres humanos o animales para generar defensas inmunitarias específicas y sustancias protectoras después de la vacunación. Una vacuna de neoantígeno puede incluir adicionalmente un vehículo, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

**[00228]** Como se usa en el presente documento, el término "inmunógeno" se refiere a cualquier agente o composición que pueda provocar una respuesta inmunitaria, por ejemplo, una respuesta de linfocitos T. La respuesta inmunitaria puede ser mediada por anticuerpos o por células, o ambos.

**[00229]** En algunas realizaciones, a un paciente se le da al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y después se le da una vacuna de péptido o ARNm de neoantígeno conocido para potenciar la respuesta inmunitaria a los neoantígenos producidos por el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas otras realizaciones, a un paciente se le administra al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos y se criba para determinar los neoantígenos producidos por el tratamiento. Posteriormente, uno o más de estos neoantígenos se utilizan para crear una vacuna personalizada que se administra al paciente. En cualquiera de estas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o una vacuna de péptido o ARNm pueden administrarse al paciente una vez o repetidamente.

**[00230]** En algunas realizaciones, se puede identificar un neoantígeno adecuado para una vacuna cribando un panel de transcritos con corte y empalme alterado y una expresión robusta de una o más muestras tisulares en un paciente (por ejemplo, de una biopsia tumoral). En algunas realizaciones, se identifican secuencias de proteínas variantes en la muestra cribada basándose en la traducción a través de la unión de ARNm de corte y empalme aberrante mientras se conservan porciones de la secuencia de proteínas (hasta 12 aminoácidos) que flanquean los cambios de aminoácidos que abarcan la unión. En algunas realizaciones, estos fragmentos de péptidos que abarcan la unión se escanean en busca de unión de alta afinidad a los alelos de MHC1, por ejemplo, utilizando una herramienta tal como NetMHC1 (Nielsen *et al.* (2003) Protein Sci 12(5):1007-17; Andreatta y Neilsen (2016) Bioinformatics 32(4):511-7). Estos resultados permiten filtrar los neopéptidos con respecto a aquellos que se predice que son aglutinantes de alta afinidad para una composición única de alelos HLA de un paciente, así como el ensamblaje de grupos de neopéptidos que se predice que se unen ampliamente a los alelos HLA que están presentes con

altas frecuencias en diferentes poblaciones (Maiers *et al.* (2007) Hum Immunol 68(9):779-88). En algunas realizaciones, a continuación, los neopéptidos identificados se formulan como una vacuna, por ejemplo, mediante conjugación con un vehículo o adyuvante adecuados (Ott *et al.* (2017) Nature 547(7662):217-21), o para administración como un ARNm (Sahin *et al.* (2017) Nature 547(7662):222-6).

**[00231]** En algunas realizaciones, el neoantígeno seleccionado se basa en un cribado de la respuesta tumoral de un paciente individual al menos a un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para identificar uno o mas neoantígenos resultantes del tratamiento para usar en una vacunación posterior. En otras realizaciones, se elige un neoantígeno, por ejemplo, basándose en el cribado de un panel de muestras de diferentes pacientes, para identificar neoantígenos comunes producidos por el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y a continuación se usa como una vacuna universal para futuros pacientes.

**[00232]** Sin quedar ligado por la teoría, en algunas realizaciones, el uso de una vacuna de neoantígeno universal evitaría la necesidad de secuenciar y analizar el estado de mutación único del tumor de cada paciente porque los neoantígenos elegidos no dependen de la mutación del tumor, sino que imitan a un neoantígeno producido por al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y generalmente

se reconocen por el organismo como extraños. Además, en algunas realizaciones, el uso de una vacuna de neoantígeno puede ser particularmente eficaz, ya que las células tumorales de un paciente pueden ser más propensas a mutar para no producir uno o más neoantígenos que dependan de la mutación tumoral, en comparación con las que imitan un neoantígeno producido por al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Esto puede permitir la formulación de una vacuna a granel que sería ampliamente inmunógena en un gran porcentaje de pacientes, acelerando el inicio de un régimen de tratamiento. Los pacientes pueden ser vacunados de acuerdo con los programas descritos en el presente documento y, antes de completar la vacunación, podrían ser tratados adicionalmente con al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, para inducir la expresión de los péptidos de neoantígeno. En algunas realizaciones, a los pacientes se les puede administrar al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos antes, al mismo tiempo, o después de la vacunación. En algunas realizaciones, a los pacientes se les administra al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se les selecciona para uno o más neoantígenos encontrados en un panel de neoantígenos universales, y se vacunan con una vacuna de neoantígeno universal que comprende al menos un

neoantígeno universal identificado en el sujeto. En algunas realizaciones, a los pacientes se les puede administrar al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos una vez o más de una vez después de la vacunación. El compuesto o compuestos elegidos entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o la vacuna, pueden administrarse una vez o más de una vez durante el curso del tratamiento.

**[00233]** En algunas realizaciones, una vacuna puede comprender uno o más de un péptido o ARNm de neoantígeno. En algunas realizaciones, una vacuna puede comprender uno o más de un péptido de neoantígeno largo. Dichos péptidos de neoantígeno "largos", en algunas realizaciones, experimentan una internalización, procesamiento, y presentación cruzada eficientes en células presentadoras de antígeno profesionales, tales como células dendríticas. De manera similar, se ha demostrado que los péptidos de vacuna largos, en otros contextos, inducen linfocitos T citotóxicos en seres humanos (Melief y van der Burg (2008) Nat Rev Cancer 8(5):351-60). En algunas realizaciones, un péptido de neoantígeno se extiende para comprender la propia secuencia de péptidos de neoantígeno además de las secuencias de aminoácidos flanqueantes. En algunas realizaciones, la secuencia de péptidos extendida facilita la captación de proteína por las células presentadoras de antígeno, por ejemplo, células dendríticas. En algunas realizaciones, la secuencia de péptidos extendida permite una presentación de antígeno eficaz y un cebado de linfocitos T en modelos con diferentes isotipos de HLA. En

algunas realizaciones, un péptido de neoantígeno más largo y/o una secuencia peptídica extendida exhibe un aumento de la captación por las células presentadoras de antígeno (por ejemplo, células dendríticas), un aumento de la presentación de antígeno y/o un aumento del cebado de linfocitos T, en comparación con un péptido de neoantígeno más corto y/o una secuencia peptídica más corta (por ejemplo, una secuencia peptídica de menos de aproximadamente 10 o menos de aproximadamente 5 aminoácidos de longitud). En algunas realizaciones, un péptido de neoantígeno largo varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, un péptido de neoantígeno largo varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, un péptido de neoantígeno largo varía de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos de longitud.

**[00234]** En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica varía de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica no se solapa ni consiste exclusivamente en la secuencia peptídica canónica

(por ejemplo, cualquiera de las secuencias peptídicas canónicas ejemplares subrayadas en la Tabla 3).

**[00235]** Las secuencias de aminoácidos de péptidos de neoantígeno largos ejemplares se exponen en la Tabla 3.

**[00236]** Estos péptidos de neoantígeno ejemplares se generan después de la administración de ADC que contienen moduladores de corte y empalme de pladienolidas, sin embargo, dado el mecanismo de acción similar (es decir, mecanismos similares de modulación de corte y empalme), se pueden producir péptidos de neoantígeno similares mediante compuestos elegidos entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**Tabla 2. Neopéptidos**

| **Neopéptido** | | **SEQ ID NO** | **Unión (HG19)** | **Gen** | **Tipo de evento** | **Observado en** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | SPTLPPRSL | 1 | chr12:49663470-49663610:+ | TUBA1C | Retención de intrón | H1568 |
| 2 | HPSIKRGLSSL | 2 | chr12:42729776-42781257:+ | PPHLN1 | Salto de exón | H1568 |
| 3 | LLLPHHVL | 3 | chr12:49663470-49663610:+ | TUBA1C | Retención de intrón | H1568 |
| 4 | RTAPGVRPPF | 4 | chr14:35182767-35183743:- | CFL2 | Retención de intrón | H1568 |
| 5 | RPQKSIQAL | 5 | chr10:28822963-28823162:+ | WAC | Retención de intrón | H1568 |
| 6 | APAPPPLPA | 6 | chr17:80009840-80011149:+ | GPS1 | Retención de intrón | H1568 |
| 7 | RPRPSFPVSL | 7 | chr7:55087058-55134942:+ | EGFR | Retención de intrón | H1568 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 | RPKHGDGFSL | 8 | chr11:57472287-57472444:- | MED19 | Retención de intrón | H1568 |
| 9 | GPAPGKTGL | 9 | chr7:75932393-75933118:+ | HSBP1 | Retención de intrón | H1568 |
| 10 | EAARKGNSL | 10 | chr1:53480715-53504588:+ | SCP2 | Salto de exón | H1568 |
| 11 | RIKEKIEEL | 11 | chr9:72897499-72912881:+ | SMC5 | Salto de exón | H1568 |
| 12 | EIKKRFRQF | 12 | chr1:28531860-28541450:- | DNAJC8 | Salto de exón | H1568 |
| 13 | HESAAMAET | 13 | chr11:102272937-102323254:- | TMEM123 | Salto de exón | HCC1954 |
| 14 | ALKLKQVGV | 14 | chr1:153610924-153617539:+ | CHTOP | Salto de exón | H1568 |
| 15 | DLKKRHITF | 15 | chr13:41323417-41331008:- | MRPS31 | Salto de exón | H1568 |
| 16 | DVKRNDIAM | 16 | chr1:41213277-41218822:+ | NFYC | Salto de exón | H1568 |
| 17 | IPSDHILTPA | 17 | chr6:149718900-149720239:+ | TAB2 | Salto de exón | H1568 |
| 18 | TVFSTSSLK | 18 | chr11:61197654-61213412:+ | SDHAF2 | Salto de exón | H1568 |
| 19 | ITSCLLNF | 19 | chr5:137892555-137893090:- | HSPA9 | Retención de intrón | H1568 |
| 20 | RASPVRGQL | 20 | chr7:75677544-75677893:+ | MDH2 | Retención de intrón | H1568 |
| 21 | VVRKPVIAL | 21 | chr1:36923582-36929406:- | MRPS15 | Salto de exón | H1568 |
| 22 | LLSEKKKIS | 22 | chr6:31750622-31750872:- | VARS | Retención de intrón | H1568 |
| 23 | APASKPRPRL | 23 | chr19:3573798- | HMG20B | Retención | H1568 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 3574380:+ | | de intrón | |
| 24 | RYGQLSEKF | 24 | chr19:33076813-33078158:+ | PDCD5 | Salto de exón | HCC1954 |
| 25 | VYISNVSKL | 25 | chr3:53920961-53925796:- | SELK | Salto de exón | HCC1954 |
| 26 | LPTKETPSF | 26 | chr2:85133241-85133394:+ | TMSB10 | Alt 3'ss | HCC1954 |
| 27 | GEAPPPPPA | 27 | chr17:80223672-80231181:- | CSNK1D | Retención de intrón | HCC1954 |
| 28 | LEEISKQEI | 28 | chr17:27804724-27807385:+ | TAOK1 | Salto de exón | HCC1954 |
| 29 | IYNHITVKI | 29 | chr4:2886393-2896308:+ | ADD1 | Salto de exón | HCC1954 |

**[00237]** Las secuencias de proteínas de los veintinueve neopéptidos enumerados en la Tabla 2 se pueden extender. La secuencia de proteína extendida incorpora tanto la propia secuencia de neopéptidos como las secuencias de aminoácidos flanqueantes. La secuencia de proteína extendida facilita mejor la captación de proteína por las células dendríticas y permite la presentación de antígenos y el cebado de linfocitos T en modelos con diferentes isotipos de HLA. Las secuencias de aminoácidos de los veintinueve neopéptidos extendidos se exponen en la Tabla 3.

**Tabla 3. Secuencias de aminoácidos de neopéptidos extendidos**

| **Gen** | **SEQ ID NO** | **Secuencia de aminoácidos de neopéptidos extendida*** |
|---|---|---|
| TUBA1C | 30 | VDLEPTVIGELTSVTQVR SQGAGTGGLSWGGSAGHS PTLPPRSLSLLLLPHHVL QMKFALALTASSSTLSNS SQARKMLPITMPEGTTPL ARRSLTSCWTEFASWLTS APVFRASWFSTALVGELV LGSPRCSWNVSQLIMARS PSWSSPFTRRPRFPQL |
| PPHLN1 | 31 | APPRSHPSIKRGLSSL |
| CFL2 | 32 | MVRRARWPGGRGEARKAP RTAPGVRPPF |
| WAC | 33 | WVNCLFVSGRAAAGGGGG GAVPPYLELAGPPFLLLT LIRIGLGRRSGRAGGRAG TQCGGERGPGFAAFRPLR PFRRLRVCAVCVRGSALG RSVGLPRGGAAGAPFSSS PAPHPRRVLCRCLLFLFF SCHDRRGDSQPYQVPAEA GVEGLEGAGGGREGLLLE RRPQKSIQALRCNTSETS TADPLKIPGLVPLALSSK V |
| GPS1 | 34 | MPLPVQVFNLQVTSRGRP |

| | | |
|---|---|---|
| | | GPPRPRAPRHWGRAEVEQ GRGACARSRSGTLRAGPP RAARVGGCRAEGASPPWL RAAIGGRRAAPAPPPLPA AHGRGSRPPRR |
| EGFR | 35 | QPAQPRTGAPARRPRPRP SFPVSLRSAAPPTGTAGG TGRFVLRPGESGAGGGGD AWDTGLQARRGTAAGTSG APNRSQLSSLTFPAQLRR IGVSGRKPGAGGRLGPGS RTCAPRCLPRARRGPGAH PRGGRCPPAETALFREAE EGTQKYSLPSDPAGQAAF |
| MED19 | 36 | FRLHTGPVSPVGGRRQMG RPKHGDGFSLQVCSFIME QNG |
| HSBP1 | 37 | GVVEITGEPPCSCRGEEE ASRAGRAGGVRLKRGSRG PGELNVGPAPGKTGLLIP LLRNWECGSLLRALSAL |
| SCP2 | 38 | KMGFPEAARKGNSL |
| SMC5 | 39 | LEARIKEKIEELQQALI |
| DNAJC8 | 40 | EIKKRFRQFKQAVYKQ |
| TMEM123 | 41 | AHESAAMAETLQHVPS |
| CHTOP | 42 | NRPSVQAALKLKQVGV |
| MRPS31 | 43 | KTDDLKKRHITFTLGCGI C |
| NFYC | 44 | MKLDEDVKRNDIAMAI |
| TAB2 | 45 | NSISQIPSDHILTPALFI TFMTILDL |

| | | |
|---|---|---|
| SDHAF2 | 46 | TVFSTSSLKLNQPQKYLK MKSWPC |
| HSPA9 | 47 | AEEDRRKKVITSCLLNFN LSKAQS |
| MDH2 | 48 | RSFSTSAQVGQTRGGLQA EAPRPGPRASPVRGQL |
| MRPS15 | 49 | RGYVVRKPVIALSVKI |
| VARS | 50 | VDMDFGTGGQGAGPVGRG KDWSCTLAVHLLSEKKKI SFSQIDRAWGGSQGTVLD KWGPGVVSELHPSAKEVS VGRNSVESLMTWAS |
| HMG20B | 51 | EKGSHEEEVRVPALSWGR PRAPAPASKPRPRLDLNC LWLRPQPIFLWKLRPRPV PAATPLTGPLPL |
| PDCD5 | 52 | RYGQLSEKFNRRKVMDS |
| SELK | 53 | MVYISNVSKLCFSKM |
| TMSB10 | 54 | NTLPTKETPSFLLNPHTS WVPRPHREAPRLRVGVAA PLQRPLPALHSH |
| CSNK1D | 55 | FGDIYLGEAPPPPPAARR PGPCGCQDQARSRKEVVA PAGSPRKSRHRRIVARTQ RPLG |
| TAOK1 | 56 | GSASDLLEEISKQEISF |
| ADD1 | 57 | QLIYNHITVKINLQGD |

* El subrayado indica aminoácidos derivados del marco abierto de lectura de transcrito canónico (es decir, la secuencia peptídica canónica).

**[00238]** Como se usa en el presente documento, una vacuna de péptidos o ARNm de neoantígeno incluye el uso de

un fragmento de un péptido de neoantígeno o su ARNm codificante, siempre que ese fragmento conserve el potencial inmunógeno.

**[00239]** En algunas realizaciones, una vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido de neoantígeno. En algunas realizaciones, una vacuna de neoantígeno comprende al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 12, al menos 15, o al menos 20 péptidos de neoantígeno. En algunas realizaciones, el uno o más péptidos de neoantígeno varían de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el uno o más péptidos de neoantígeno varían de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el uno o más péptidos de neoantígeno varían de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos de longitud.

**[00240]** En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico administrando al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y una vacuna de neoantígeno. Una vacuna de neoantígeno puede ser, por ejemplo, una vacuna de neoantígeno de péptido o ARNm. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables

de los mismos se administra antes de la administración de la vacuna de neoantígeno. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administra después de la administración de la vacuna de neoantígeno. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administra simultáneamente con la administración de la vacuna de neoantígeno. En algunas realizaciones, la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se repite al menos una vez después de la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos usada para administración repetida se reduce en comparación con la cantidad usada para la administración inicial.

**[00241]** En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona además una combinación que comprende al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y una vacuna de neoantígeno (por ejemplo, una vacuna de neoantígeno universal) para su uso en el tratamiento de un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico. En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno es una vacuna de neoantígeno de péptido o ARNm.

En algunas realizaciones, la combinación comprende además al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional comprende al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco terapias adicionales.

**[00242]** En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona además un método para tratar un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico (a) administrando al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; (b) detectando uno o más neoantígenos en el sujeto después de la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; (c) comparando el uno o más neoantígenos con respecto a un panel de neoantígenos universales; y (d) administrando al sujeto una vacuna de neoantígeno universal que comprende al menos un neoantígeno universal presente en el sujeto. En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno universal se administra en solitario o en combinación con al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional comprende al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco terapias adicionales.

**[00243]** En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional comprende la administración repetida del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, la administración repetida del al menos un

compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se inicia antes de administración de la vacuna de neoantígeno universal. En algunas realizaciones, la administración repetida del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se inicia después de la administración de la vacuna de neoantígeno universal. En algunas realizaciones, la administración repetida del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se inicia concurrentemente con la administración de la vacuna de neoantígeno universal. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos usada para administración repetida se reduce en comparación con la cantidad usada para la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos usada para la administración inicial y/o repetida se reduce en comparación con una dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos cuando se usa sin un tratamiento de vacuna. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y

Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos usada para la administración inicial y/o repetida se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, en comparación con una dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[00244]** En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional comprende administrar un inhibidor de puntos de control (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de puntos de control ejemplares descritos en el presente documento). En algunas realizaciones, la administración del inhibidor de puntos de control se inicia antes de administración de la vacuna de neoantígeno universal y/o la administración repetida del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, la administración del inhibidor de puntos de control se inicia después de la administración de la vacuna de neoantígeno universal y/o la administración repetida del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, la administración del inhibidor de puntos de control se inicia concurrentemente con la administración de la vacuna de neoantígeno universal y/o la administración repetida del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, la administración del inhibidor de puntos de control se repite al menos una vez después de

la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de puntos de control usada para administración repetida se reduce en comparación con la cantidad usada para la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de puntos de control usada para administración repetida se reduce en comparación con una dosificación estándar del inhibidor de puntos de control. En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de puntos de control usada para la administración repetida, se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, en comparación con una dosificación estándar del inhibidor de puntos de control. En algunas realizaciones, el sujeto es intolerante, no responde o responde mal al inhibidor de puntos de control cuando se administra en solitario.

**[00245]** También se proporcionan en el presente documento, en algunas realizaciones, vacunas de neoantígeno que comprenden al menos un péptido de neoantígeno o al menos un ARNm de neoantígeno. En algunas realizaciones, una vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido de neoantígeno. En algunas otras realizaciones, una vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno.

**[00246]** También se proporcionan en el presente documento, en algunas realizaciones, kits que comprenden al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y una vacuna de neoantígeno (por ejemplo, una vacuna de neoantígeno universal). En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno es una vacuna de neoantígeno de péptido o ARNm. En algunas realizaciones, el kit comprende además uno o más componentes adicionales, incluyendo, pero sin limitación:

instrucciones de uso; otros agentes, por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos adicionales; dispositivos, recipientes u otros materiales para preparar el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o una vacuna de neoantígeno para administración terapéutica; vehículos farmacéuticamente aceptables; y dispositivos, recipientes u otros materiales para administrar el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o una vacuna de neoantígeno a un paciente. Las instrucciones de uso pueden incluir orientación para aplicaciones terapéuticas, incluyendo dosis sugeridas y/o modos de administración, por ejemplo, en un paciente que tiene o se sospecha que tiene un trastorno neoplásico. En algunas realizaciones, el kit contiene además instrucciones para uso terapéutico, por ejemplo, el uso del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y la vacuna de neoantígeno para tratar o prevenir un trastorno neoplásico en un paciente. En algunas realizaciones, el kit contiene además al menos un agente terapéutico adicional (por ejemplo, para administrar junto con el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y la vacuna de neoantígeno, por ejemplo, un inhibidor de puntos de control). En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o la vacuna de neoantígeno, se formulan como una composición farmacéutica.

**[00247]** En algunas realizaciones de los métodos y composiciones que se divulgan en el presente documento, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido de neoantígeno. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno varía de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos de longitud.

**[00248]** En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno comprende una o más de una secuencia de neoantígeno divulgada en el presente documento.

**[00249]** En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica varía de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica no se solapa ni consiste exclusivamente en la secuencia peptídica canónica (por ejemplo, cualquiera de las secuencias peptídicas canónicas ejemplares subrayadas en la Tabla 3).

**[00250]** En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una secuencia de neoantígeno específica del

sujeto. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una vacuna de neoantígeno personalizada para el sujeto. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es capaz de unirse al menos a un alelo HLA expresado en el sujeto.

**[00251]** En algunas otras realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una secuencia de neoantígeno universal. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una vacuna de neoantígeno universal. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es capaz de unirse al menos a un alelo HLA expresado en al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, o al menos el 45 % de los sujetos en una población de sujetos que padecen el trastorno neoplásico. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es capaz de provocar una respuesta de linfocitos T contra un tumor presente en al menos el 1 %, al menos el 5 % o al menos el 10 % de una población de sujetos que padecen el trastorno neoplásico.

**[00252]** En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno se ha identificado secuenciando al menos un péptido de neoantígeno inducido en el sujeto administrando una cantidad eficaz del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno comprende una secuencia de neoantígeno inducida al poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad eficaz del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, la célula neoplásica está presente en un cultivo celular *in vitro*. En algunas realizaciones, la célula neoplásica se obtiene del sujeto. En algunas realizaciones, la célula neoplásica está presente en el sujeto.

**[00253]** En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido o ARNm de neoantígeno y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, un péptido o ARNm de neoantígeno puede estar unido a un vehículo adecuado para ayudar a provocar una respuesta inmunitaria. Los vehículos ejemplares para unirse a agentes inmunógenos (por ejemplo, un péptido o ARNm de neoantígeno) incluyen albúminas de suero, hemocianina de lapa californiana, moléculas de inmunoglobulina, tiroglobulina, ovoalbúmina, toxoide tetánico, o un toxoide de otras bacterias patógenas, tales como difteria, *E. coli*, cólera, o *H. pylori*, o un derivado de toxina atenuada. Otros vehículos para estimular o potenciar una respuesta inmunitaria incluyen citocinas tales como IL-1, IL-1α y β, péptidos, IL-2, γINF, IL-10, GM-CSF y quimiocinas, tales como M1P1α y β y RANTES. Los agentes inmunógenos también se pueden unir a péptidos que mejoran el transporte a través de los tejidos, como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 97/17613 y WO 97/17614. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona de un péptido, una albúmina de suero, una hemocianina de lapa californiana, una inmunoglobulina, una tiroglobulina, una ovoalbúmina, un toxoide o un derivado de toxoide atenuado, una citocina y una quimiocina.

**[00254]** En algunas realizaciones, el péptido o ARNm de neoantígeno puede estar unido al vehículo farmacéuticamente aceptable. Los agentes inmunógenos se pueden unir a los vehículos mediante entrecruzamiento químico. Las técnicas para unir un péptido inmunógeno a un vehículo incluyen la formación de enlaces disulfuro usando 3-(2-piridil-tio)propionato de N-succinimidilo (SPDP) y 4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato de succinimidilo (SMCC) (si el péptido carece de un grupo sulfhidrilo, éste puede proporcionarse mediante la adición de un residuo de cisteína). Estos reactivos crean un enlace disulfuro entre ellos mismos y el péptido cisteína reside en una proteína y un enlace amida a través del épsilon-amino en una lisina, u otro grupo amino libre en otros aminoácidos. Se describen una diversidad de dichos agentes formadores de disulfuro/amida en Jansen *et al.* ((1982) Immun Rev. 62:185). Otros agentes de acoplamiento bifuncionales forman un enlace tioéter en lugar de un enlace disulfuro. Muchos de estos agentes formadores de tioéter están disponibles comercialmente e incluyen ésteres reactivos de ácido 6-maleimidocaproico, ácido 2-bromoacético y ácido 2-yodoacético, ácido 4-(N-maleimido-metil)ciclohexano-1-carboxílico. Los grupos carboxilo pueden activarse combinándolos con succinimida o sal sódica del ácido 1-hidroxil-2-nitro-4-sulfónico. En algunas realizaciones, el péptido de neoantígeno y el vehículo farmacéuticamente aceptable se unen covalentemente mediante un enlazador.

**[00255]** El neoantígeno y otros péptidos inmunógenos de este tipo también se pueden expresar como proteínas de fusión con vehículos. El péptido inmunógeno se puede unir en el extremo amino, el extremo carboxilo, o en cualquier

sitio dentro del péptido (internamente) al vehículo. En algunas realizaciones, pueden estar presentes múltiples repeticiones del péptido inmunógeno en la proteína de fusión. En algunas realizaciones, el péptido de neoantígeno y el vehículo farmacéuticamente aceptable se expresan como una proteína de fusión.

**[00256]** En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido de neoantígeno, o su ARNm codificante, y un diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido de neoantígeno, o su ARNm codificante, y un adyuvante farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un adyuvante como se describe en el presente documento).

**[00257]** En algunas realizaciones de los métodos y composiciones que se divulgan en el presente documento, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno. En algunas realizaciones, el al menos un ARNm de neoantígeno codifica una o más de una secuencia de neoantígeno.

**[00258]** En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica varía de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la secuencia de

neoantígeno y/o la porción antigénica no se solapa ni consiste exclusivamente en la secuencia peptídica canónica (por ejemplo, cualquiera de las secuencias peptídicas canónicas ejemplares subrayadas en la Tabla 3).

**[00259]** En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una secuencia de neoantígeno específica del sujeto. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una vacuna de neoantígeno personalizada para el sujeto. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es capaz de unirse al menos a un alelo HLA expresado en el sujeto.

**[00260]** En algunas otras realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una secuencia de neoantígeno universal. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una vacuna de neoantígeno universal. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es capaz de unirse al menos a un alelo HLA expresado en al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, o al menos el 45 % de los sujetos en una población de sujetos que padecen el trastorno neoplásico. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es capaz de provocar una respuesta de linfocitos T contra un tumor presente en al menos el 1 %, al menos el 5 % o al menos el 10 % de una población de sujetos que padecen el trastorno neoplásico.

**[00261]** En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno se ha identificado secuenciando al menos un ARNm de neoantígeno inducido en el sujeto administrando una cantidad eficaz del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de

los mismos. En algunas realizaciones, el al menos un ARNm de neoantígeno comprende una secuencia de neoantígeno inducida al poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad eficaz del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, la célula neoplásica está presente en un cultivo celular *in vitro*. En algunas realizaciones, la célula neoplásica se obtiene del sujeto. En algunas realizaciones, la célula neoplásica está presente en el sujeto.

**[00262]** En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el al menos un ARNm de neoantígeno está unido al vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona de un péptido, una albúmina de suero, una hemocianina de lapa californiana, una inmunoglobulina, una tiroglobulina, una ovoalbúmina, un toxoide o un derivado de toxoide atenuado, una citocina y una quimiocina.

**[00263]** En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno y un diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno, y un adyuvante farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un adyuvante como se describe en el presente documento).

**[00264]** En algunas realizaciones, el ARNm de neoantígeno se encapsula por un agente encapsulante. En algunas realizaciones, el agente encapsulante protege el ARNm del neoantígeno de la degradación y mejora la

administración de la vacuna (McNamara *et al.* (2015) J Immunol Res. 2015:794528). En algunas realizaciones, el agente encapsulante es un liposoma. En algunas realizaciones, el liposoma es un liposoma catiónico tal como cloruro de N-[1-(2,3-dioleoloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio 1 (DOTAP). En algunas realizaciones, el agente encapsulante es una nanopartícula. En algunas realizaciones, la nanopartícula protege el ARNm del neoantígeno de la degradación de la nucleasa y/o mejora la captación celular y/o la eficiencia de administración. En algunas realizaciones, la nanopartícula puede genomanipularse para que sea completamente degradable. En algunas realizaciones, la nanopartícula es una nanopartícula biodegradable con estructura de núcleo-coraza con un núcleo de poli-(b-amino éster) (PBAE) sensible al pH envuelto por una coraza de fosfolípido (Su *et al.* (2011) Mol Pharm. 8(3):774-87). En algunas realizaciones, dichas nanopartículas son particularmente eficientes en la administración de ARNm *in vivo* y provocan una respuesta inmunitaria antitumoral.

**[00265]** En algunas realizaciones, el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 150 mutaciones o menos. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 100 mutaciones o menos. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 50 mutaciones o menos. En algunas realizaciones, el sujeto tiene o se sospecha que tiene un trastorno neoplásico, por ejemplo, una neoplasia hematológica o un tumor sólido. En algunas realizaciones, la neoplasia hematológica se selecciona de una neoplasia de linfocitos B, una leucemia, un linfoma, y un mieloma. En algunas realizaciones, la

neoplasia hematológica se selecciona de leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el tumor sólido se selecciona de cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de útero, carcinoma del conducto salival, melanoma, cáncer de colon, y cáncer de esófago. En algunas realizaciones, el tumor sólido se selecciona de cáncer de mama HER2 positivo, adenocarcinoma gástrico, y cáncer de próstata.

**[00266]** Como se usa en el presente documento, "adyuvante" se refiere a una sustancia que es capaz de aumentar, amplificar o modular una respuesta inmunitaria a un agente inmunógeno acompañante, por ejemplo, un péptido o ARNm de neoantígeno. En ciertas realizaciones, un neoantígeno de la presente divulgación se puede administrar en combinación con adyuvantes, es decir, sustancias que no causan por sí mismas respuestas inmunitarias adaptativas, pero amplifican o modulan la respuesta a un neoantígeno acompañante. Se puede usar una diversidad de adyuvantes en combinación con los neoantígenos divulgados, con el fin de provocar una respuesta inmunitaria. En algunas realizaciones, el uno o más adyuvantes se eligen para aumentar la respuesta intrínseca al neoantígeno sin causar cambios conformacionales en el neoantígeno que afecten a la forma cualitativa de la respuesta. En algunas realizaciones, el uno o más adyuvantes se eligen para mejorar el cebado y/o activación de los linfocitos T efectores (por ejemplo, CD8).

**[00267]** En ciertas realizaciones, el adyuvante es una sal de aluminio (alumbre), tal como hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio y sulfato de aluminio. Dichos adyuvantes se pueden usar con o sin otros agentes

inmunomoduladores específicos, tales como monofosforil lípido A 3 des-O-acilado (MPL) o 3-DMP, aminoácidos poliméricos o monoméricos, tales como ácido poliglutámico o polilisina. Dichos adyuvantes se pueden usar con o sin otros agentes inmunomoduladores específicos, tales como péptidos de muramilo (por ejemplo, N-acetilmuramil-L-treonil-D-isoglutamina (thr-MDP), N-acetil-normuramil-L-alanil-D-isoglutamina (nor-MDP), N-acetilmuramil-L-alanil-D-isoglutaminil-L-alanina-2-(1'-2'dipalmitoil-sn-glicero-3-hidroxifosforiloxi)-etilamina (MTP-PE), N-acetilglucsaminil-N-acetilmuramil-L-Al-D-isoglu-L-Ala-dipalmitoxi propilamida (DTP-DPP)), u otros componentes de la pared celular bacteriana. Otros adyuvantes son emulsiones de aceite en agua e incluyen (a) MF59 (documento WO 90/14837), que contiene el 5 % de escualeno, 0.5 % de Tween 80, y 0.5 % de Span 85 (que contiene opcionalmente diversas cantidades de MTP-PE) formulado en partículas submicrométricas utilizando un microfluidizador tal como el microfluidizador Modelo 110Y (Microfluidics), (b) SAF, que contiene el 10 % de escualeno, 0.4 % de Tween 80, 5 % de polímeros bloqueados con pluronic L121, y thr-MDP, microfluidizado en una emulsión submicrométrica o mezclado vorticialmente para generar una emulsión de tamaño de partícula más grande, y (c) sistema de adyuvante Ribi™ (RAS), (Ribi ImmunoChem) que contiene el 2 % de escualeno, 0.2 % de Tween 80, y uno o más componentes de la pared celular bacteriana del grupo que consiste en monofosforilípido A (MPL), dimicolato de trehalosa (TDM), y esqueleto de la pared celular (CWS), por ejemplo, MPL-FCWS (Detox™). En algunas realizaciones, el adyuvante es una saponina, tal como Stimulon™ (QS21) o partículas generadas a partir de la misma, tal como ISCOM (complejos

inmunoestimuladores) e ISCOMATRIX. Otros adyuvantes incluyen adyuvante completo de Freund (CFA) y adyuvante incompleto de Freund (IFA), citocinas, tales como interleucinas (IL-1, IL-2 e IL-12), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y factor de necrosis tumoral (TNF).

**[00268]** Se puede administrar un adyuvante con un agente inmunógeno (por ejemplo, un péptido o ARNm de neoantígeno) como una composición única, o se puede administrar antes, al mismo tiempo o después de la administración del agente inmunógeno. En algunas realizaciones, el agente inmunógeno y el adyuvante pueden empaquetarse y suministrarse en el mismo vial, o pueden empaquetarse en viales separados y mezclarse antes de su uso. En algunas realizaciones, el agente inmunógeno y el adyuvante se pueden empaquetar con una etiqueta, que indica la aplicación terapéutica prevista. En algunas realizaciones, si el agente inmunógeno y el adyuvante se envasan por separado, el envase puede incluir instrucciones para la mezcla antes de su uso. La elección de un adyuvante y/o vehículo depende de la estabilidad de la formulación inmunógena que contiene el adyuvante, la vía de administración, el programa de dosificación, la eficacia del adyuvante para la especie que se va a vacunar y, en seres humanos, un adyuvante farmacéuticamente aceptable es uno que ha sido aprobado o puede ser aprobado para administración humana por los organismos reguladores pertinentes. Por ejemplo, el adyuvante completo de Freund no es adecuado para la administración humana. Sin embargo, el alumbre, MPL o adyuvante incompleto de Freund (Chang *et al.* (1998) Adv Drug Deliv Rev. 32:173-186) en solitario u opcionalmente en combinación con cualquiera de alumbre,

QS21 y MPL y todas las combinaciones de los mismos, son adecuados para administración humana.

**[00269]** En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona además métodos de cribado e identificación de al menos un neoantígeno. Más específicamente, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para identificar al menos un neoantígeno (a) poniendo en contacto una célula neoplásica con una cantidad eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; (b) detectando al menos un transcrito de ARNm de corte y empalme alternativo después de poner en contacto la célula neoplásica con el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; (c) prediciendo la traducción del al menos un transcrito de ARNm de corte y empalme alternativo en al menos un péptido; y (d) comparando el al menos un péptido con un proteoma de referencia, donde al menos un neoantígeno se identifica si el al menos un péptido no coincide con ningún péptido en el proteoma de referencia. En algunas realizaciones, el método comprende además poner en contacto una o más células neoplásicas adicionales para identificar al menos un neoantígeno universal. En algunas realizaciones, el método se repite en una o más células o muestras neoplásicas adicionales (por ejemplo, una biopsia tisular) para confirmar los neoantígenos adecuados (por ejemplo, para su uso en una vacuna de neoantígeno) y/o para identificar uno o más neoantígenos universales.

**[00270]** En diversas otras realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para identificar al menos un neoantígeno (a) poniendo en contacto una célula neoplásica con una cantidad eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; (b) detectando al menos un péptido que comprende una secuencia de neoantígeno potencial después de poner en contacto la célula neoplásica con el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y (c) comparando el al menos un péptido con un proteoma de referencia, donde se identifica al menos un neoantígeno si el al menos un péptido no coincide con ningún péptido en el proteoma de referencia. En algunas realizaciones, el método comprende además poner en contacto una o más células neoplásicas adicionales para identificar al menos un neoantígeno universal. En algunas realizaciones, el método se repite en una o más células o muestras neoplásicas adicionales (por ejemplo, una biopsia tisular) para confirmar los neoantígenos adecuados (por ejemplo, para su uso en una vacuna de neoantígeno) y/o para identificar uno o más neoantígenos universales.

**[00271]** En algunas realizaciones de los métodos de identificación de neoantígenos descritos en el presente documento, la detección de al menos un transcrito de ARNm de corte y empalme alternativo comprende ARNseq. En algunas realizaciones, predecir la traducción de al menos un transcrito de ARNm de corte y empalme alternativo comprende cuantificar el cambio en el porcentaje de corte y empalme en el valor (dPSI) para el al menos un transcrito. En

algunas realizaciones, la predicción de la traducción de al menos un transcrito de ARNm de corte y empalme alternativo comprende RiboSeq y/o perfilado ribosómico.

**[00272]** En algunas realizaciones de los métodos de identificación de neoantígenos descritos en el presente documento, los métodos comprenden además evaluar el al menos un péptido para determinar la unión del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) predicha. En algunas realizaciones, la unión del MHC predicha se determina midiendo la fuerza de unión predicha por afinidad bruta del al menos un péptido. En algunas realizaciones, una fuerza de unión predicha por afinidad bruta de aproximadamente 500 nM o superior indica la unión del MHC. En algunas realizaciones, la unión del MHC predicha se determina identificando una distribución de las fuerzas de unión predichas para una serie de péptidos aleatorios; y comparando la fuerza de unión predicha del al menos un péptido con la distribución. En algunas realizaciones, una fuerza de unión prevista en el 2 % superior de la distribución indica una unión débil del MHC. En algunas realizaciones, una fuerza de unión prevista en el 0.5 % superior de la distribución indica una unión fuerte del MHC.

**[00273]** En algunas realizaciones de los métodos de identificación de neoantígenos descritos en el presente documento, la célula neoplásica está presente en un cultivo celular *in vitro*. En algunas realizaciones, la célula neoplásica se obtiene del sujeto. En algunas realizaciones, la célula neoplásica está presente en el sujeto.

**[00274]** También se proporcionan en el presente documento, en algunas realizaciones, métodos para preparar una vacuna de neoantígeno (a) identificando al menos un

neoantígeno (por ejemplo, al menos un péptido de neoantígeno, o su ARNm codificante) usando cualquiera de los métodos de identificación ejemplares descritos en el presente documento; y (b) formulando el al menos un neoantígeno junto con un vehículo, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, cualquiera de los vehículos, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento).

**[00275]** En algunas realizaciones, el al menos un neoantígeno y/o porción antigénica varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un neoantígeno y/o porción antigénica varía de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un neoantígeno y/o porción antigénica varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un neoantígeno y/o la porción antigénica no se solapa ni consiste exclusivamente en la secuencia peptídica canónica (por ejemplo, cualquiera de las secuencias peptídicas canónicas ejemplares subrayadas en la Tabla 3).

**[00276]** En algunas realizaciones, el al menos un neoantígeno usado en la vacuna está unido al vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona de un péptido, una albúmina de suero, una hemocianina de lapa californiana, una inmunoglobulina, una tiroglobulina, una ovoalbúmina, un toxoide o un derivado de toxoide atenuado, una citocina y una quimiocina.

**[00277]** En algunas realizaciones, un paciente que tiene un cáncer como se describe en el presente documento, puede tratarse con una combinación de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y uno o más linfocitos T dirigidos a tumor genomanipulados (es decir, CAR-T). Por lo tanto, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico administrando al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y linfocitos T dirigidos a tumor genomanipulados (es decir, CAR-T). En algunas realizaciones, se puede diseñar un receptor de linfocitos T quimérico usando secuencias de reconocimiento de antígenos que son reactivas con un neoantígeno identificado.

**[00278]** Por ejemplo, en algunas realizaciones, para dirigir cambios en los dominios extracelulares de las proteínas de la superficie celular inducidos por al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se puede diseñar un receptor de linfocitos T reactivo con antígenos (CAR) quimérico identificando en primer lugar anticuerpos que reconocen un dominio de proteína de neoantígeno expresado en la superficie celular. Las secuencias de reconocimiento de antígenos de dichos anticuerpos se pueden fusionar a continuación con un dominio del receptor de

linfocitos T para el direccionamiento selectivo y la activación.

**[00279]** En diversas otras realizaciones, se emplea una estrategia que integra la maquinaria de presentación de antígenos de las células tumorales junto con neoantígenos derivados de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, las células que contienen alelos de HLA conocidos y representados con frecuencia (por ejemplo, HLA-A*02:01) pueden tratarse con al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los neoantígenos unidos a MHC1 se identifican mediante ligandómica. En algunas realizaciones, estos péptidos pueden usarse para cebar y/o expandir linfocitos T de donantes sanos que expresan el mismo alelo HLA. Dichos linfocitos T, en algunas realizaciones, pueden aislarse y las cadenas α y β del receptor de linfocitos T (TCR) pueden secuenciarse para identificar las regiones de reconocimiento/variables de antígenos análogos. En algunas realizaciones, a continuación, se puede diseñar un CAR análogo.

**[00280]** En algunas realizaciones, las secuencias CAR se clonan en poblaciones de linfocitos T derivadas de pacientes y se expanden usando los protocolos actualmente disponibles. En algunas realizaciones, los linfocitos T genomanipulados se transfunden a continuación de nuevo a la circulación del paciente, antes, simultáneamente con, o después del tratamiento con al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-

e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Después del tratamiento con el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa, y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en algunas realizaciones, las células tumorales pueden comenzar a presentar un antígeno, por ejemplo, un antígeno dirigido por la población de linfocitos T genomanipulados. En algunas realizaciones, la población de linfocitos T genomanipulados puede interactuar con y destruir las células tumorales presentadoras de antígeno.

**[00281]** A fin de que pueda entenderse mejor la divulgación descrita en el presente documento, se exponen los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos son sólo con fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitativos de esta divulgación de ninguna manera.

## EJEMPLOS 1-268

**General:**

**[00282]** El calentamiento por microondas se realizó usando un microondas Biotage Emrys Liberator o Initiator. La cromatografía en columna se realizó usando una Combiflash Rf200d (Teledyne ISCO). La eliminación del disolvente se realizó utilizando un evaporador rotatorio Büchi o un evaporador centrífugo Genevac. El análisis por LC/MS preparativa se realizó usando un autopurificador Waters y una columna XTerra MS C18 de 5 micrómetros de 19 x 100 mm en condiciones de fase móvil ácida. Los espectros de RMN se registraron utilizando un espectrómetro Varian de 400 MHz.

**[00283]** Cuando se usa el término "inertizado" para describir un reactor (por ejemplo, un recipiente de

reacción, matraz, reactor de vidrio, y similares) se quiere decir que el aire en el reactor se ha reemplazado por un gas inerte esencialmente libre de humedad o seco (tal como nitrógeno, argón y similares).

**[00284]** Los métodos generales y experimentos para preparar los compuestos de la presente divulgación se exponen a continuación.

En el presente documento se utilizan las siguientes abreviaturas:

MeOH: Metanol

DMF: Dimetilformamida

LHMDS: Hexametildisilazida de litio

KHMDS: Bis(trimetilsilil)amida

LCMS: Cromatografía de líquidos - espectrometría de masas

MS: Espectrometría de masas

HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento

UPLC: Cromatografía líquida de ultra alto rendimiento

LC: Cromatografía líquida

$^{1}$H RMN: Resonancia magnética nuclear de protón

TBSCl: Cloruro de terc-butildimetilsililo

THF: Tetrahidrofurano

TLC: Cromatografía de capa fina

HBTU: Hexafluorofosfato de benzotriazol tetrametil uronio

TEA: Trietilamina

DCM: Diclorometano

DMSO: Dimetilsulfóxido

ISCO: Cromatografía automatizada (Combiflash RF200d)

Hex: Hexanos

EtOAc: Acetato de etilo

DMAP: Dimetilaminopiridina

NaOH: Hidróxido de sodio

$MgSO_4$: Sulfato de magnesio

HCl: Ácido clorhídrico

AcOH: Ácido acético

AIBN: 2,2'-azobisisobutironitrilo

NBS: *N*-bromosuccinimida

Boc: N-terc-butoxicarbonilo

TBDMS: t-butildimetilsililo

TBAF: Fluoruro de tetrabutilamonio

*m*CPBA: Ácido *m*-cloroperoxibenzoico

**[00285] Materiales:** Los siguientes compuestos están disponibles comercialmente y/o pueden prepararse de varias formas bien conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Más específicamente, los compuestos divulgados pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en el presente documento. En la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento, y los procedimientos de tratamiento, pueden elegirse como condiciones estándar para esa reacción, a menos que se indique de otro modo. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Los sustituyentes no compatibles con las condiciones de reacción son evidentes para un experto en la técnica, por lo que se indican métodos alternativos. Los materiales de partida para los ejemplos están disponibles

comercialmente o se preparan fácilmente mediante métodos estándar a partir de materiales conocidos.

Información de LCMS

**[00286]** Fases móviles: A (ácido fórmico al 0.1 % en $H_2O$) y B (ácido fórmico al 0.1 % en acetonitrilo).

Gradiente: B al 5 % → 95 % en 1.8 minutos.

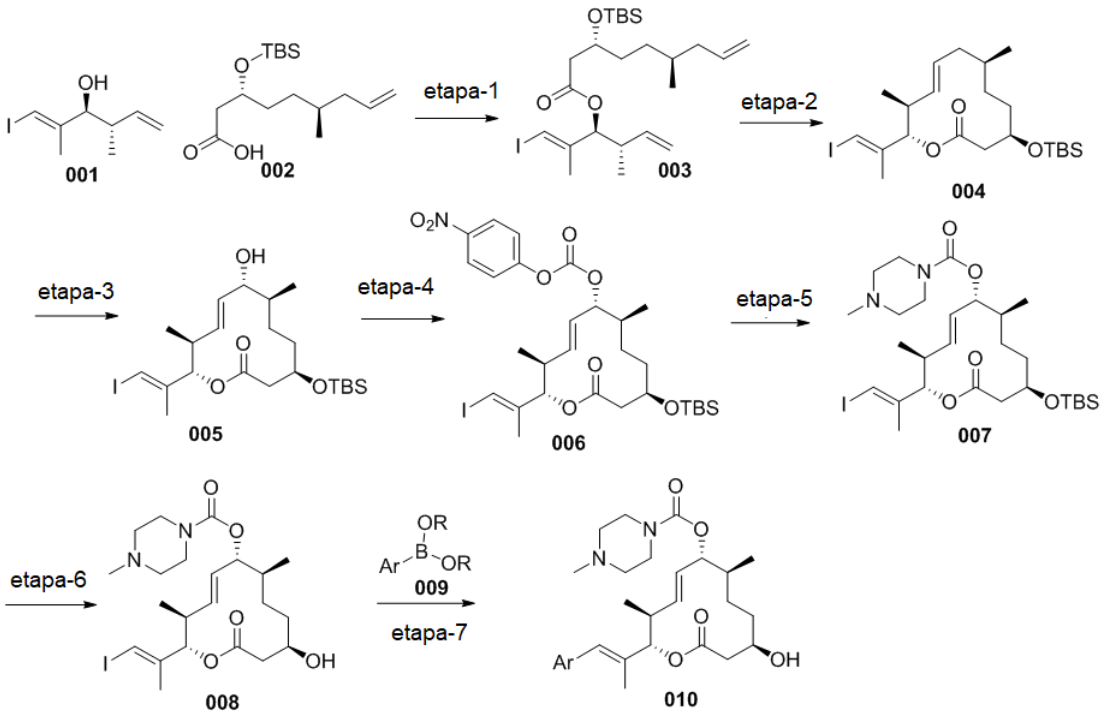
Columna: Columna Acquity BEH C18 (1.7 um, 2.1 x 50 mm).

**[00287]** Las Patentes de EE.UU. N.° 7,884,128 y 7,816,401, ambas tituladas: Process for Total Synthesis of Pladienolide B and Pladienolide D, describen métodos para síntesis de Pladienolida B y D. La síntesis de Pladienolida B y D también se puede realizar usando métodos conocidos en la técnica y se describe en Kanada *et al.*, "Total Synthesis of the Potent Antitumor Macrolides Pladienolide B and D", *Angew. Chem. Int. Ed.* 46:4350-4355 (2007). Kanada *et al.* y la publicación de solicitud PCT WO 2003/099813, titulada: Novel Physiologically Active Substances, describen métodos para la síntesis de E7107 (Compuesto 45 del documento WO '813) a partir de Pladienolida D (11107D del documento WO '813). Una Patente de EE.UU. correspondiente es 7,550,503 de Kotake *et al.*

**SÍNTESIS ILUSTRADA DE COMPUESTOS**

**[00288]** Los compuestos ilustrados se prepararon de acuerdo con el **Esquema general A**, que implica intermedios sin un grupo hidroxilo en la posición C6, o el **Esquema general B**, que implica intermedios con un grupo hidroxilo en la posición C6.

**Esquema general A.**




**[00289] Etapa-1:** A una solución de (3S,4S,E)-1-yodo-2,4-dimetilhexa-1,5-dien-3-ol (**001**, 5.03 g, 19.966 mmol) y ácido (3R,6S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-6-metilnon-8-enoico (**002**, 5.0g, 16.638 mmol) en DCM seco (84 ml, 1297.798 mmol), se le añadieron EDC (8.29 g, 43.26 mmol), DMAP (0.407 g, 3.328 mmol), seguido de TEA (6.96 ml, 49.915 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS sugirió una conversión completa del ácido. La reacción se interrumpió con agua y a continuación se extrajo con DCM (3 x 100ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó a través de ISCO en un gradiente al 0-20 % para dar el producto 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-6-metilnon-8-enoato de (3R,6S)-(3S,4S,E)-1-yodo-2,4-dimetilhexa-1,5-dien-3-ilo (**003**, 7.5 g, 14.03 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

**[00290] Etapa-2:** Una solución de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-6-metilnon-8-enoato de (3R,6S)-(3S,4S,E)-1-yodo-2,4-dimetilhexa-1,5-dien-3-ilo (**002**, 6.5g, 12.159 mmol) y benzoquinona (0.066 g, 0.608 mmol) en TOLUENO (1296 ml, 9.38 mM) se desgasificó durante 15 minutos. A continuación se añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs II (0.762 g, 1.216 mmol)) y se agitó a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con un exceso de tolueno, y después se concentró. La mezcla de reacción en bruto se purificó a través de ISCO en Hex al 0-20 %:EtOAc para dar el producto (4R,7S,11S,12S,E)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-12-((E)-1-yodoprop-1-en-2-il)-7,11-dimetiloxaciclododec-9-en-2-ona (**004**, 5.71 g, 11.27 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un aceite de color blanquecino.

**[00291] Etapa-3:** Se disolvió (4R,7S,11S,12S,E)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-12-((E)-1-yodoprop-1-en-2-il)-7,11-dimetiloxaciclododec-9-en-2-ona (**004**, 6.15 g, 11.27 mmol) en dioxano (520 ml), se desgasificó y se añadió dióxido de selenio (4.05 g, 36.477 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 5 h. El análisis por LCMS sugirió la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO3 saturado. Se secó con Na2SO4, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se purificó a través de ISCO en un gradiente de Hex al 0-30 %:EtOAc para dar (4R,7S,8R,11S,12S,E)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-8-hidroxi-12-((E)-1-yodoprop-1-en-2-il)-7,11-dimetiloxaciclododec-9-en-2-ona (**005**, 5.5g, 10.53 mmol).

**[00292] Etapa-4:** A una solución de (4R,7S,8R,11S,12S,E)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-8-

hidroxi-12-((E)-1-yodoprop-1-en-2-il)-7,11-dimetiloxaciclododec-9-en-2-ona (**005**, 2.5g, 4.784 mmol) en DCM (0.406 g, 4.784 mmol) se le añadieron DMAP (0.117 g, 0.957 mmol), trietilamina (2.046 ml, 14.353 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (1.447 g, 7.177 mmol). La suspensión de color amarillento resultante se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó a través de ISCO en un gradiente de Hex al 0-15 %:EtOAc para dar el producto (4-nitrofenil)carbonato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-((E)-1-yodoprop-1-en-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo (**006**, 3.15g, 4.58 mmol, 96 % de rendimiento).

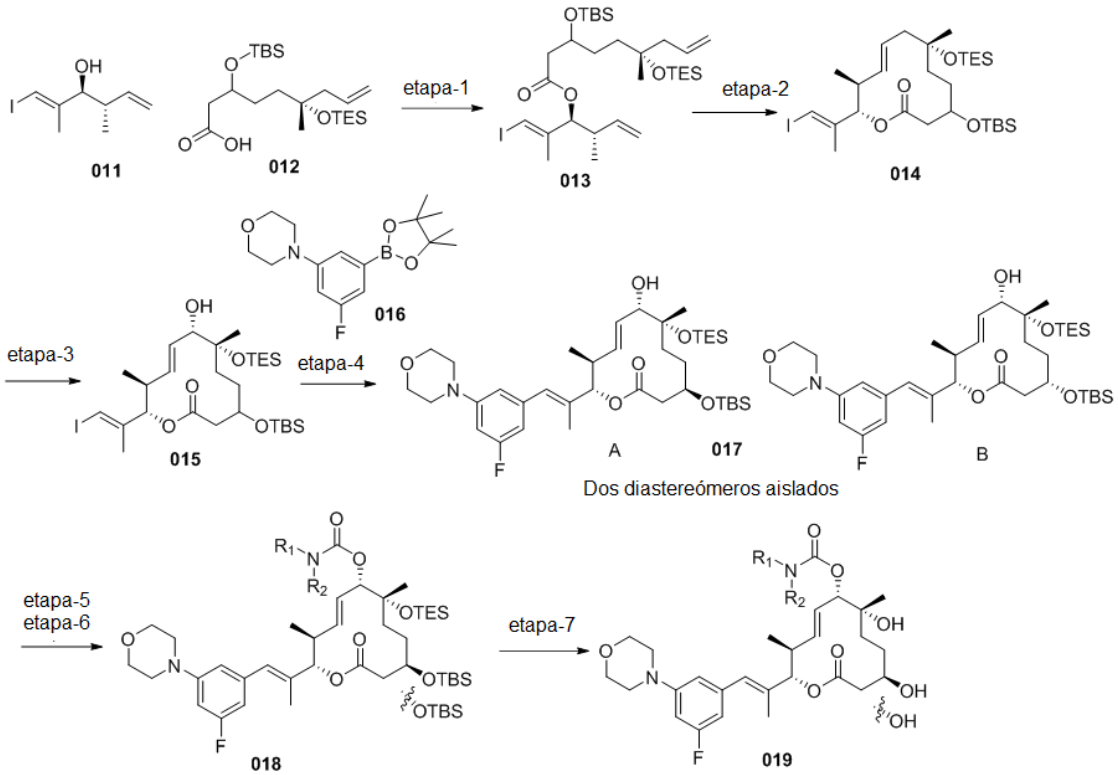
**[00293] Etapa-5:** A una solución de (4-nitrofenil) carbonato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-((E)-1-yodoprop-1-en-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo (**006**, 2.1g, 3.054 mmol) en DCM (0.259 g, 3.054 mmol) se le añadieron DMAP (0.373 g, 3.054 mmol) y 1-metilpiperazina (0.459 g, 4.581 mmol). La suspensión de color amarillento resultante se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se aplicó a ISCO en un gradiente de DCM al 0-15 %:MeOH para dar el producto 4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-((E)-1-yodoprop-1-en-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo (**007**, 1.89g, 2.91 mmol, 95 % de rendimiento).

**[00294] Etapa-6:** A una solución de 4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-((E)-1-yodoprop-1-en-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo (**007**, 1.8 g, 2.775 mmol) en metanol (0.089 g, 2.775 mmol), se le añadió ácido 4-metilbencenosulfónico hidrato (0.528 g, 2.775 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se

interrumpió con TEA (0.560 g, 5.55 mmol). La mezcla de reacción se concentró, se diluyó en DCM 300 ml y después se lavó con salmuera (3 X 50 ml). La extracción orgánica se concentró y se aplicó a ISCO en un gradiente de DCM al 0-15 %:MeOH para dar el producto 4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-hidroxi-2-((E)-1-yodoprop-1-en-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo (**008**, 1.4 g, 2.62 mmol, 94 % de rendimiento).

**[00295] Etapa-7:** A una solución de 4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-hidroxi-2-((E)-1-yodoprop-1-en-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo (**009**, 15.0 mg, 0.029 mmol) y ácido aril borónico (**010**, 0.035 mmol) se le añadieron óxido de plata (19 mg, 0.086 mmol) y Pd(0) (3.3 mg, 0.003 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 5 h. El análisis por LCMS sugirió la conversión completa de **009**. La mezcla se enfrió, se filtró a través de un lecho corto de celite, y se concentró. La mezcla de reacción en bruto se aplicó a ISCO en un gradiente de DCM al 0-10 %:MeOH para dar los productos (**010**, 0.019 mmol, 68.4 % de rendimiento).

**Esquema general B.**




**[00296]** Las **Etapas 1-3** siguen a las etapas 1-3 del **Esquema 1,** respectivamente.

**[00297]** **Etapa-4:** A una solución agitada de **015** y **016** en 1,4-dioxano/agua (3:1) se le añadieron 3.0 equiv. de $Ag_2O$ y 0.1 equiv. de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0). La mezcla se desgasificó y se calentó a 100 °C durante 2 h. Tras la finalización por UPLC, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para proporcionar el compuesto **017** en forma de una mezcla de dos diastereómeros (**isómeros A** y **B**). Los **Isómeros A** y **B** se aislaron por separado por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos y después un gradiente de MeOH al 0-20 %/DCM.

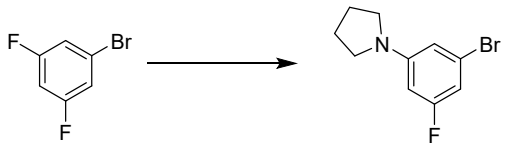
**[00298]** Las **etapas 5** y **6** siguen a las etapas 4 y 5 del **Esquema 1,** respectivamente.

**[00299]** **Etapa-7:** A una solución de **018** en metanol se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la reacción se interrumpió con exceso de $Et_3N$ y se concentró. La solución se extrajo con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ y salmuera, se secó con $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró. La mezcla de producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto **019.**

**[00300]** Los Compuestos 1 – 85 (Tabla 4) se prepararon por los métodos generales de los **Procedimientos 1-10.**

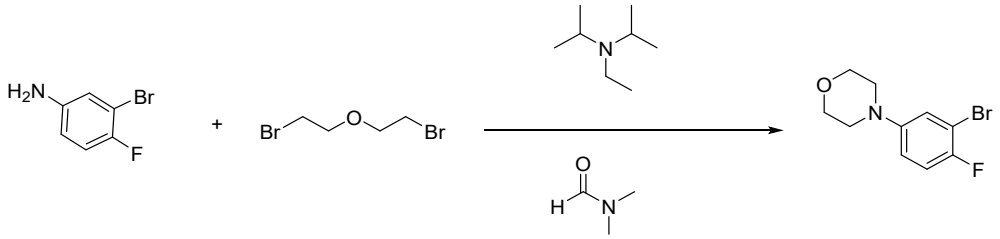
Síntesis de intermedios de arilo bromados:

**Procedimiento 1.**




**[00301]** A 1-bromo-3,5-difluorobenceno en DMSO se le añadieron $Cs_2CO_3$ o base de Hunig (2.5 equiv.) y amina (1.5 equiv.). La mezcla se calentó con microondas en un tubo sellado a la temperatura deseada durante 1.5 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice.

**Procedimiento 2.**




**[00302]** A una solución de amina en DMF a ta se le añadieron 2-bromoetiléter (1.2 equiv.) y base de Hunig (3.0

equiv.). La mezcla se calentó con microondas a 140 °C en un tubo sellado durante 24 h. La reacción se enfrió, se interrumpió con $NaHCO_3$ acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na2SO4, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Síntesis de intermedios de boronato de pinacol:

**Procedimiento 3.**



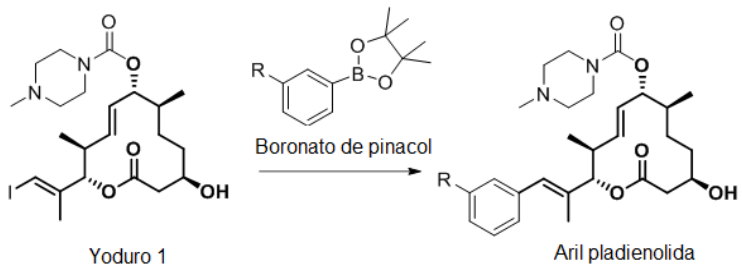

1-(3-bromo-5-fluorofenil)pirrolidina

1-(3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxoborolan-2-il)fenil)pirrolidina

**[00303]** A una solución desgasificada de 1-(3-bromo-5-fluorofenil)pirrolidina en 1,4-dioxano (0.1 M) se le añadieron acetato de potasio (2.0 equiv.), diborolano (1.2 equiv.) y $PdCl_2(dppf)_2$ (0.05 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo mientras que la reacción se controló por LC. Después de 5 h, el tratamiento acuoso dio como resultado el producto en bruto. El análisis por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó 1-(3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidina.

Síntesis de intermedios de acoplamiento de Suzuki:

**Procedimiento 4.**

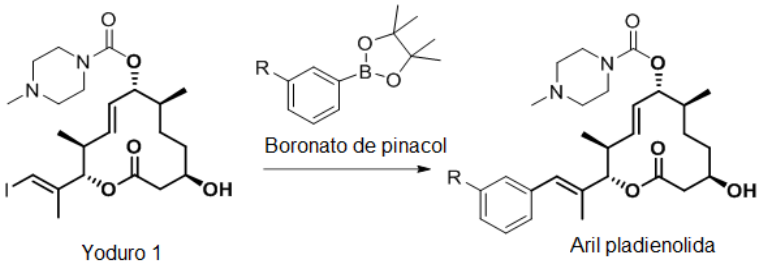



Yoduro 1

Aril pladienolida

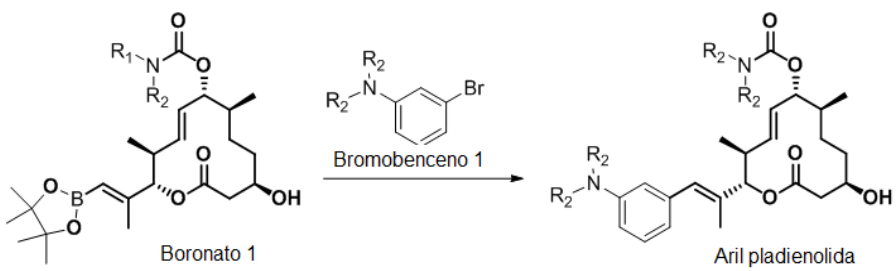
**[00304]** A una solución agitada de **Yodo 1** y **Boronato de pinacol** en p-dioxano se le añadieron 3.0 equiv. de óxido de plata (o $K_2CO_3$) y 0.1 equiv. de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0). La mezcla se desgasificó y se calentó a 80 °C durante 90 minutos. Tras la finalización por UPLC, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-20 %/DCM proporcionó el producto de acoplamiento de **Aril pladienolida.**

**Procedimiento 5:**



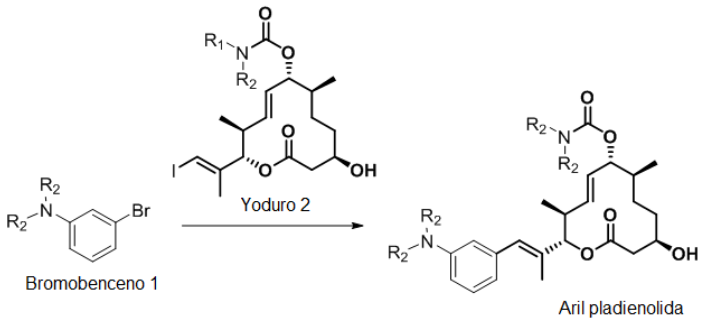

**[00305]** A una solución agitada de **Yodo 1** y **Boronato de pinacol** en p-dioxano/$H_2O$ (3:1) se le añadieron 2.0 equiv. de $K_2CO_3$ y 0.1 equiv. de $Pd(dppf)Cl_2$. La mezcla se desgasificó y se calentó a 80 °C durante 1 h. Tras la finalización por UPLC, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-20 %/DCM proporcionó el producto de acoplamiento de **Aril pladienolida.**

**Procedimiento 6.**



**[00306]** A una solución agitada de boronato (por ejemplo, **Boronato 1**, anterior) y **Bromobenceno 1** en 1,4-dioxano/agua (3:1) se le añadieron 3.0 equiv. de carbonato de potasio (o $Ag_2O$) y 0.1 equiv. de $Pd(PPh_3)_4$ (o $PddppfCl_2$). La mezcla se desgasificó y se calentó a 100 °C durante 2 h. Tras la finalización por UPLC, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexano, y después un gradiente de MeOH al 0-20 %/DCM, para proporcionar el producto de acoplamiento de **Aril pladienolida.**

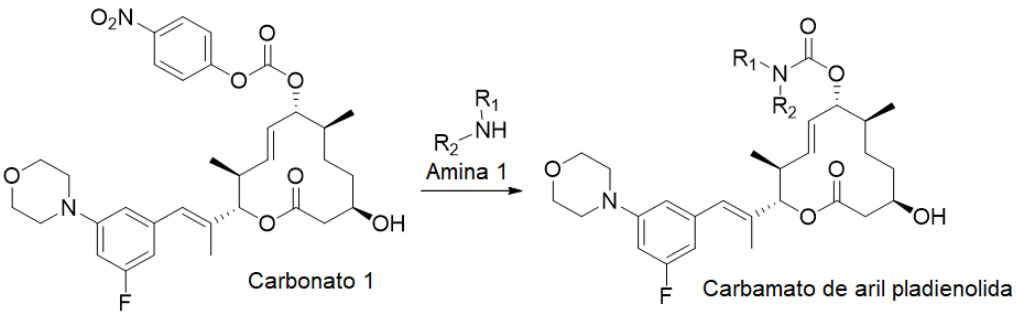
**Procedimiento 7.**




**[00307]** A una solución desgasificada de 1.5 equiv. de **Bromobenceno 1** en 1,4-dioxano se le añadieron 3.0 equiv. de acetato de potasio, 2.0 equiv. de diborolano y 0.2 equiv. de $Pd(dppf)Cl_2$. La mezcla se calentó a reflujo mientras que la reacción se controló por LC. Después de 5 h, la reacción se enfrió. Se añadieron 3.0 equiv. de $Ag_2O$, 0.2 equiv. de $Pd(PPh_3)_4$ y una solución de 1.0 equiv. de **Yodo 2.** La mezcla se desgasificó y se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, y la cromatografía en columna sobre gel de sílice directa proporcionó el producto de acoplamiento de **Aril pladienolida.**

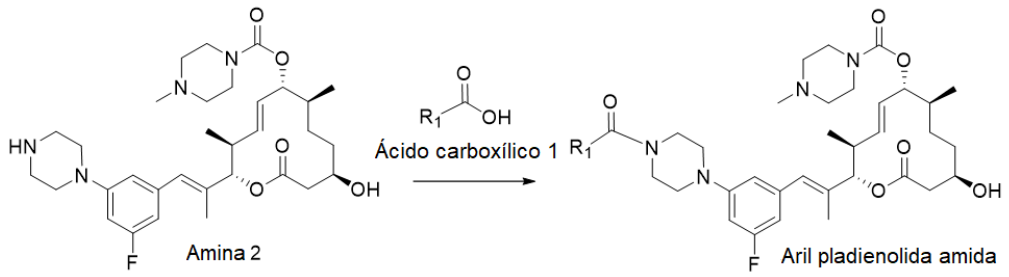
Síntesis de productos de amidización:

**Procedimiento 8.**



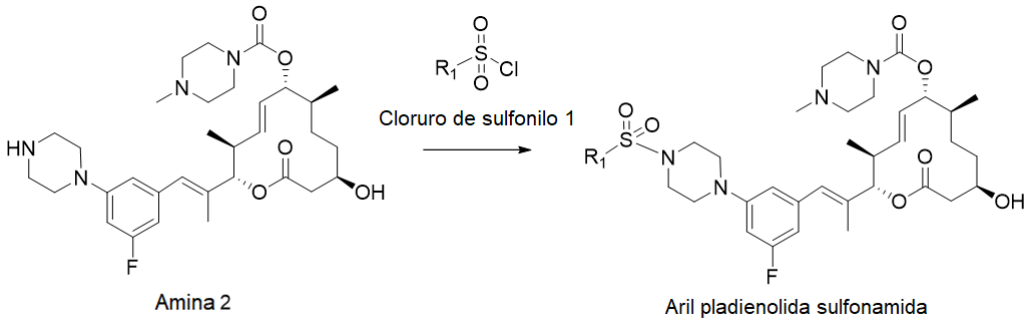

**[00308]** A una solución de **Carbonato 1** en DCM se 3.0 equiv. de trietilamina y 2.0 equiv. de **Amina 1**. La suspensión de color amarillento resultante se agitó durante 12 horas que el Carbonato 1 había desaparecido. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto en bruto, y el producto de **Carbamato de aril pladienolida** se aisló a través de cromatografía líquida.

**Procedimiento 9.**



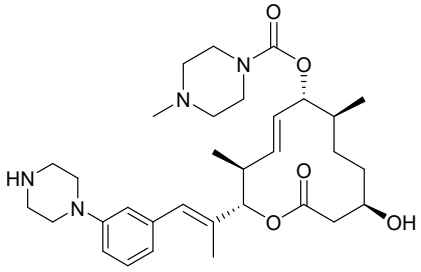

**[00309]** A una solución de **Amina 2** y **Ácido carboxílico 1** (1.2 equiv.) en DMSO a temperatura ambiente se le añadieron HBTU (1.2 equiv.) y trietilamina (1.5 equiv.). La solución se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua para interrumpir la reacción, que a continuación se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, y se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El producto de **Aril pladienolida amida** se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice.

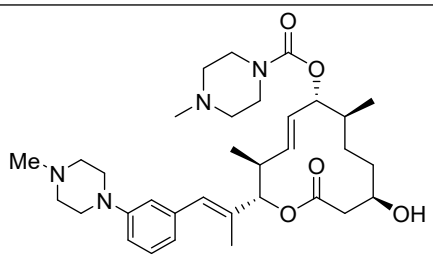
**Procedimiento 10.**

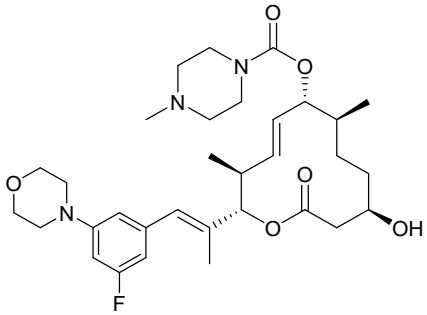


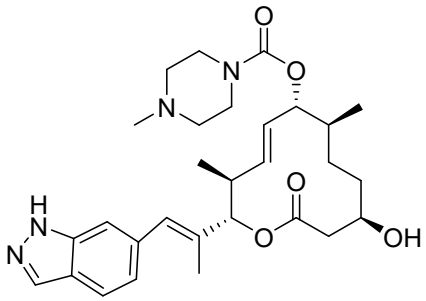
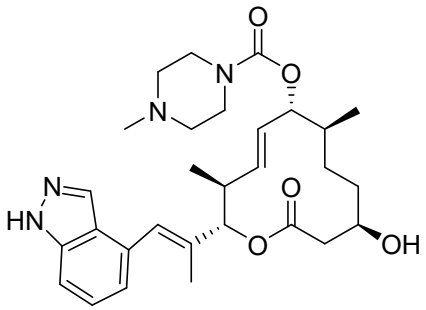

**[00310]** A una solución de la **Amina 2** en DCM se le añadieron 1.2 equiv. de cloruro de sulfonilo 1, 3.0 equiv. de base de Hunig, y 0.1 equiv. de DMAP. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió la **Amina 2**. La reacción se interrumpió con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. El producto de **Aril pladienolida sulfonamida** se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice.

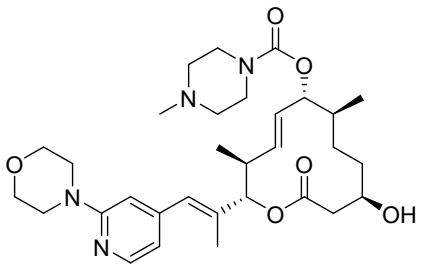
**Tabla 4. Caracterización de los Compuestos 1-85 y 265-267**

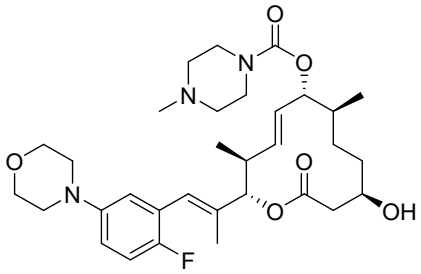
| **Ej.** | **Estructura y nombre químico IUPAC** | **Caracterización** |
|---|---|---|
| 1 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-(3-piperazin-1-ilfenil)prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 569.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 1.04 (t, J=6.53 Hz, 6 H) 1.15 - 1.29 (m, 2 H) 1.49 - 1.58 (m, 1 H) 1.80 - 1.89 (m, 1 H) 1.92 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.94 - 2.01 (m, 1 H) 2.34 (s, 3 H) 2.40 (s a, 4 H) 2.55 - 2.64 (m, 2 H) 2.65 - 2.73 (m, 1 H) |

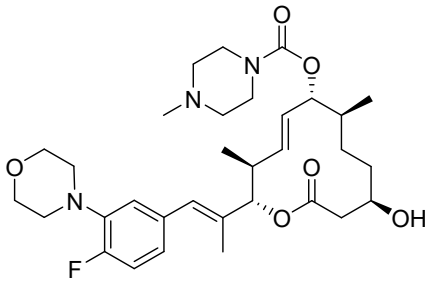
| | | |
|---|---|---|
| | | 2.97 - 3.12 (m, 4 H) 3.14 - 3.28 (m, 4 H) 3.48 - 5.28 (m, 5 H) 3.71 - 3.85 (m, 1 H) 4.90 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.29 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=15.00, 9.60 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 6.77 - 6.87 (m, 3 H) 7.24 (t, J=8.09 Hz, 1 H) |
| 2 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 583.4 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CD_3OD$) ä ppm 0.92 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.97 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 - 1.39 (m, 2 H) 1.49 - 1.67 (m, 2 H) 1.81 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.89 - 2.02 (m, 1 H) 2.41 (dd, J=14.05, 5.40 Hz, 1 H) 2.52 - 2.65 (m, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 2.91 (s, 3 H) 3.10-3.28 (m, 12 H) 3.32 - 3.50 (m, 4 H) 3.70 - 3.85 (m, 1 H) 4. 78 - 4.84 (m, 1H), 5.09 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.39 - 5.62 (m, 2 |

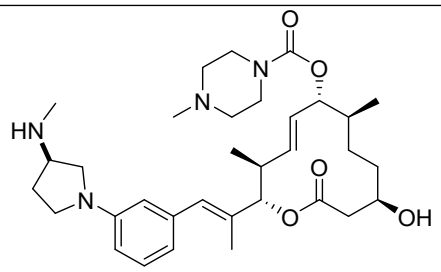
| | | |
|---|---|---|
| | | H) 6.48 - 6.56 (m, 1 H) 6.80 - 6.93 (m, 3 H) 7.16 - 7.26 (m, 1 H) |
| 3 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 588.4 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.92 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 0.95 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.15 - 1.29 (m, 2 H) 1.43 (ddd, J=13.52, 9.69, 3.76 Hz, 1 H) 1.74 (d a, J=3.51 Hz, 2 H) 1.81 (s, 3 H) 1.83 - 1.92 (m, 1 H) 2.24 (s, 3 H) 2.30 (s a, 4 H) 2.41 - 2.67 (m, 3 H) 3.00 - 3.17 (m, 4 H) 3.42 (s a, 4 H) 3.66 (s a, 1 H) 3.77 - 3.83 (m, 4 H) 4.82 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.20 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.34 (dd, J=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.53 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.32 - 6.60 (m, 4 H) |

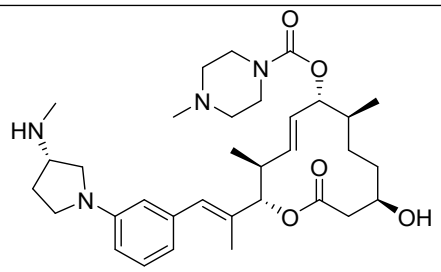
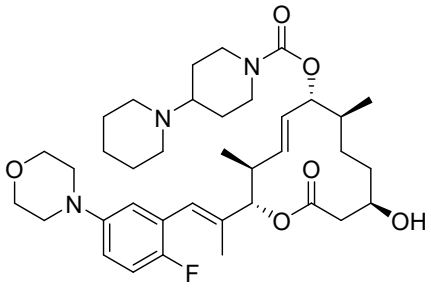
| | | |
|---|---|---|
| 4 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-(1H-indazol-6-il)prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 525.4 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.94 (d, J=2.76 Hz, 3 H) 0.96 (d, J=2.76 Hz, 3 H) 1.15 - 1.29 (m, 2 H) 1.40 - 1.50 (m, 1 H) 1.68 - 1.80 (m, 1 H) 1.83 - 1.93 (m, 1 H) 1.86 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.27 - 2.39 (m, 4 H) 2.46 - 2.64 (m, 3 H) 3.43 (s a, 4 H) 3.60 - 3.98 (m, 2 H) 4.84 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.26 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.31 - 5.41 (m, 1 H) 5.56 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 7.04 (d, J=8.41 Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.65 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 9.97 - 10.32 (m, 1 H) |
| 5 |  | LCMS (ESI, m/z), 525.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 1.02 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.22 - 1.36 (m, 2 H) 1.47 - 1.56 (m, 1 |

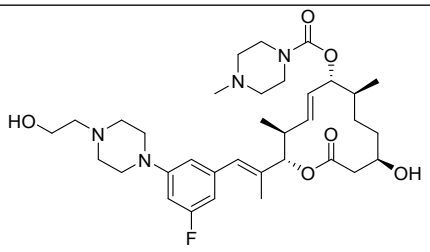
| | | |
|---|---|---|
| | 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-(1H-indazol-4-il)prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | H) 1.77 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.90 - 2.01 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.37 (s a, 4 H) 2.53 - 2.73 (m, 3 H) 3.31 - 3.61 (m, 4 H) 3.75 (s a, 2 H) 4.91 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.38 - 5.49 (m, 2 H) 5.63 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.06 (d, J=6.65 Hz, 1 H) 7.34 - 7.46 (m, 2 H) 8.03 (s, 1 H) 9.95 - 10.34 (m, 1 H) |
| 6 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(2-morfolin-4-ilpiridin-4-il)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 571.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 1.00 (t, J=6.84 Hz, 6 H) 1.19 - 1.31 (m, 2 H) 1.42 - 1.55 (m, 1 H) 1.74 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 1.88 - 1.97 (m, 1 H) 2.31 (s, 3 H) 2.38 (s a, 4 H) 2.50 - 2.70 (m, 3 H) 3.40 - 3.60 (m, 8 H) 3.69 - 3.78 (m, 1 H) 3.79 - 3.88 (m, 4 H) 4.88 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.26 |

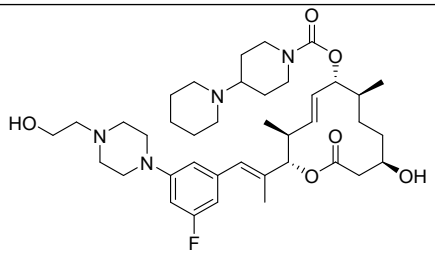
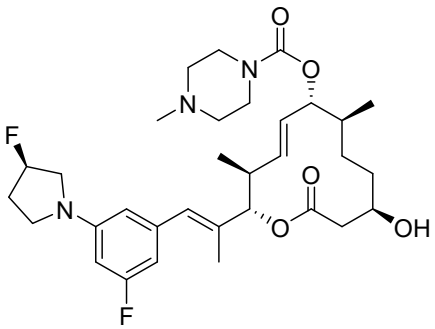
| | | |
|---|---|---|
| | | (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.35 - 5.46 (m, 1 H) 5.59 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.46 (s, 2 H) 6.57 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=5.14 Hz, 1 H) |
| 7 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(2-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 588.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 1.00 (d, J=1.76 Hz, 3 H) 1.02 (d, J=1.76 Hz, 3 H) 1.21 - 1.32 (m, 2 H) 1.43 - 1.55 (m, 1 H) 1.76 (s, 3 H) 1.78 - 1.86 (m, 1 H) 1.89 - 1.98 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.36 (s a, 4 H) 2.48 - 2.70 (m, 3 H) 3.02 - 3.12 (m, 4 H) 3.41 - 3.56 (m, 5 H) 3.67 - 3.77 (m, 1 H) 3.84 - 3.89 (m, 4 H) 4.89 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.31 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=15.00, 9.72 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=14.93, 10.04 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 6.73 (dd, J=6.09, 2.95 Hz, 1 H) 6.76 - 6.82 (m, 1 H) |

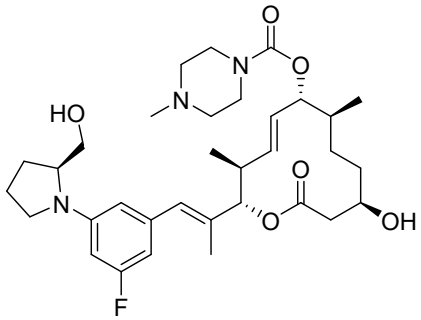
| | | |
|---|---|---|
| | | 6.97 (t, J=9.10 Hz, 1 H) |
| 8 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-fluoro-3-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 588.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.99 (d, J=4.02 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=3.89 Hz, 3 H) 1.16 - 1.35 (m, 2 H) 1.43 - 1.55 (m, 1 H) 1.75-1.84 (m, 1 H) 1.86 (s, 3 H) 1.90 - 2.00 (m, 2 H) 2.51 (s, 3 H) 2.50 - 2.88 (m, 3 H) 2.64-2.76 (m, 4 H) 3.05 - 3.11 (m, 4 H) 3.58 - 3.76 (m, 5 H) 3.84 - 3.91 (m, 4 H) 4.89 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.27 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=14.93, 9.54 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.52 (s, 1 H) 6.78 - 6.83 (m, 1 H) 6.85 - 6.90 (m, 1 H) 6.96 - 7.04 (m, 1 H) |

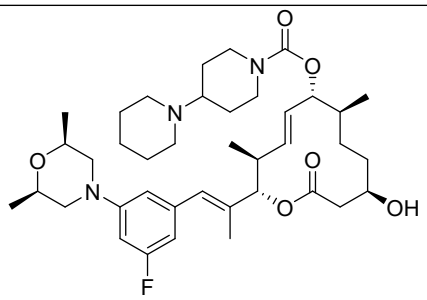
| | | |
|---|---|---|
| 9 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 583.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 1.00 (t, J=6.21 Hz, 6 H) 1.20 - 1.35 (m, 2 H) 1.41 - 1.57 (m, 1 H) 1.72 - 1.84 (m, 1 H) 1.88 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.90 - 1.98 (m, 1H) 2.23 (td, J=13.11, 6.15 Hz, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.37 (s a, 4 H) 2.50 (s, 3 H) 2.52 - 2.70 (m, 3 H) 3.08 - 3.20 (m, 1 H) 3.23 - 3.34 (m, 1 H) 3.37 - 3.45 (m, 2 H) 3.45 - 3.57 (m, 5 H) 3.67 - 3.75 (m, 1 H) 4.89 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.28 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=15.00, 9.72 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.39 - 6.49 (m, 2 H) 6.56 (s, 1 H) 6.62 (d, J=7.65 Hz, 1 H) 7.18 (t, J=7.78 Hz, 1H) |

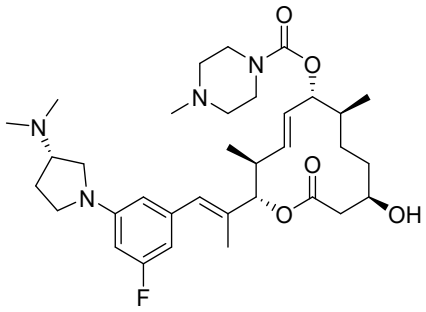
| | | |
|---|---|---|
| 10 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 583.6 $[M+H]^+$ |
| 11 |  <br>4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(2-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 656.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.99 (d, J=5.02 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=5.02 Hz, 3 H) 1.18 - 1.36 (m, 2 H) 1.41 - 1.69 (m, 6 H) 1.76 (s, 3 H) 1.77 - 1.84 (m, 1 H) 1.85 - 2.22 (m, 6 H) 2.45 - 2.60 (m, 2 H) 2.62 - 2.69 (m, 1 H) 2.72 - 3.00 (m, 6 H) 3.02 - 3.12 (m, 4 H) 3.34 - 3.44 (m, 1 H) 3.69 - 3.77 (m, 1 H) 3.80 - 3.89 (m, 4 H) 4.20 - |

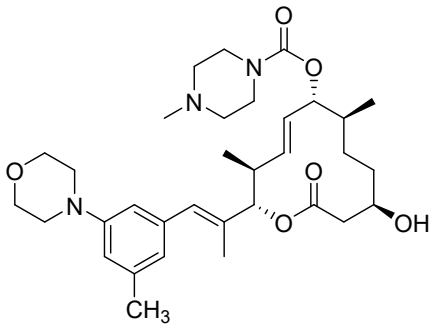
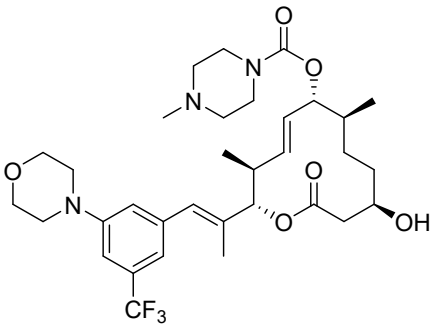
| | | |
|---|---|---|
| | | 4.36 (m, 2 H) 4.86 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.31 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=15.12, 9.72 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 6.73 (dd, J=6.15, 3.01 Hz, 1 H) 6.76 - 6.83 (m, 1 H) 6.92 - 7.00 (m, 1 H) |
| 12 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 631.7 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.98 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 - 1.46 (m, 2 H) 1.54 -1.70 (m, 2 H) 1.86 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.89 - 2.02 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.36 -2.43 (m, 4 H) 2.44 - 2.51 (m, 1 H) 2.56 - 2.68 (m, 4 H) 2.69 - 2.76 (m, 4 H) 3.20 - 3.26 (m, 4 H) 3.44 - 3.57 (m, 4 H) 3.73 (t, J=5.90 Hz, 2 H) 3.77-3.84 (m, 1 H) 4.78 - 4.83 (m, 1H) 5.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.43-5.60 (m, 2 H) 6.48 (d |

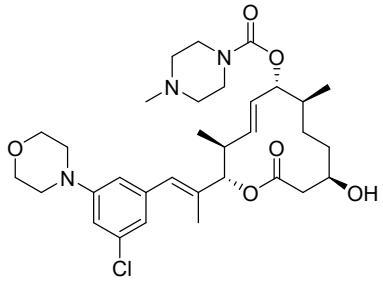
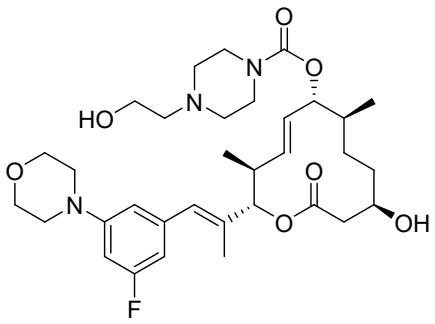
| | | |
|---|---|---|
| | | a, J=9.29 Hz, 1 H) 6.52 - 6.66 (m, 3 H) |
| 13 |  <br>4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 699.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.98 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.01 (d a, J=6.78 Hz, 3 H) 1.24 - 1.55 (m, 6 H) 1.56 - 1.72 (m, 6 H) 1.86 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.87 - 2.01(m, 3 H) 2.39 - 2.52 (m, 1 H) 2.54 - 2.71 (m, 13 H) 2.72 - 2.88 (m, 2 H) 3.16 - 3.27 (m, 4 H) 3.72 (t, J=6.02 Hz, 2 H) 3.77 - 3.87 (m, 1 H) 4.07 - 4.29 (m, 2 H) 4.76 - 4.83 (m, 1 H) 5.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.42 - 5.64 (m, 2 H) 6.47 (d a, J=9.03 Hz, 1 H) 6.52 - 6.68 (m, 3 H) |
| 14 |  | LCMS (ESI, m/z), 590.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.99 (d, J=3.89 Hz, 3 H) 1.00 (d, J=3.89 Hz, 3 H) 1.15 - 1.33 (m, 2 H) 1.45 - 1.54 (m,1 H) 1.75 - 1.84 (m , 1 H) |

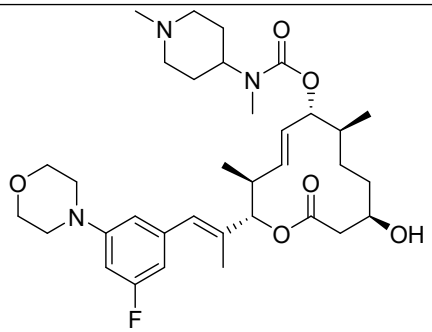
| | | |
|---|---|---|
| | 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 1.88 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.93 1.90 -1.99 (m, 1 H) 2.07 - 2.27 (m, 1 H) 2.32 - 2.44 (m, 4 H) 2.52 (s, 3 H) 2.54 - 2.60 (m, 2 H) 2.62 - 2.68 (m, 1 H) 2.73 (s a, 4 H) 3.36 - 3.63 (m, 5 H) 3.64 - 3.76 (m, 5 H) 4.89 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.27 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=14.93, 9.79 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.12 - 6.22 (m, 2 H) 6.31 - 6.39 (m, 1 H) 6.49 - 5.54 (m, 1 H) |
| 15 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10- | LCMS (ESI, m/z), 602.4 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.90 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.00 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.16 - 1.32 (m, 2 H) 1.45 - 1.54 (m,1 H) 1.70 - 1.84 (m, 1 H) 1.88 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.90 - 1.96 (m, 1 H) 1.98 - 2.14 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.39 (s a, 4 H) 2.50 - 2.61 |

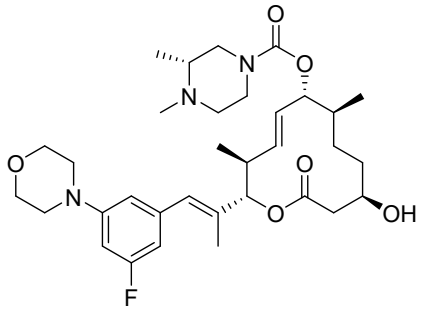
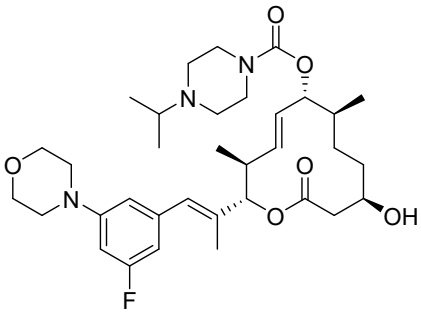
| | | |
|---|---|---|
| | hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | (m, 2 H) 2.62 - 2.71 (m, 1 H) 3.07 - 3.22 (m, 1 H) 3.34 - 3.57 (m, 6 H) 3.58 - 3.69 (m, 3 H) 3.69 - 3.77(m, 1 H) 3.79 - 3.86 (m, 1 H) 4.89 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.26 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.24 - 6.42 (m, 3 H) 6.50 (s, 1 H) |
| 16 |  <br>4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 684.7 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=3.39 Hz, 3 H) 1.00 (d, J=3.26 Hz, 3 H) 1.07 - 1.17 (m, 1 H) 1.18 - 1.33 (m, 10 H) 1.42 - 1.54 (m, 1 H) 1.54 - 1.71 (m, 5 H) 1.74 - 1.83(m,1 H) 1.87 (s, 3 H) 1.89 - 1.97 (m, 1 H) 1.98 - 2.12 (m, 2 H) 2.32 - 2.46 (m, 2 H) 2.51 - 2.69 (m, 3 H) 2.70 - 2.84 (m, 2 H) 2.85 - 3.18 (m, 5 H) 3.33 - 3.44 (m, 2 H) 3.70 - |

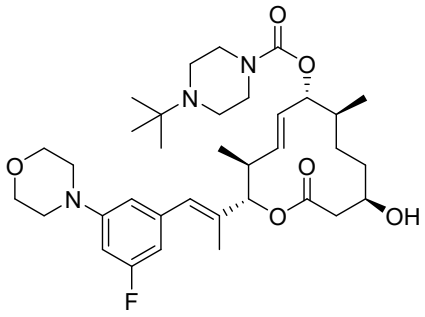
| | | |
|---|---|---|
| | | 3.85 (m, 3 H) 4.22 - 4.40 (m, 2 H) 4.86 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.59 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.41 - 6.54 (m, 4 H) |
| 17 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 615.7 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.95 - 1.05 (m, 6 H) 1.18 - 1.31 (m,2 H) 1.42 - 1.54 (m, 1 H) 1.70 - 1.84 (m, 1 H) 1.88 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.90 - 1.96 (m, 1 H) 2.17 - 2.25 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.32 (s, 6 H) 2.33 - 2.43 (m, 5 H) 2.48 - 2.70 (m, 3 H) 2.80 - 2.97 (m, 1 H) 3.15 (t, J=8.53 Hz, 1 H) 3.29 (td, J=9.44, 6.84 Hz, 1 H) 3.36 - 3.44 (m, 2 H) 3.45- 3.56 (m, 4 H) 3.67 - 3.75 (m, 1 H) 4.86 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=15.06, |

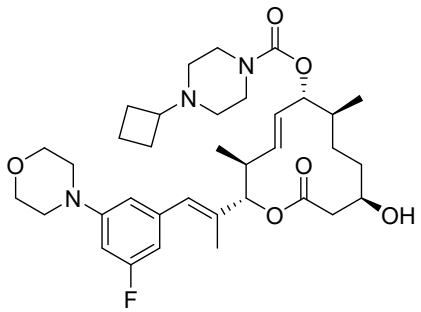
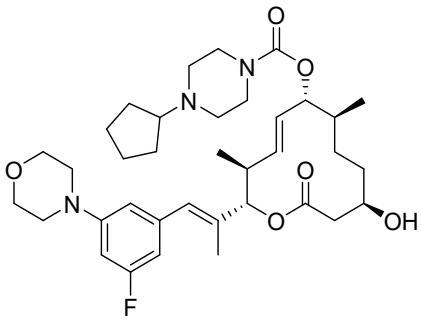
| | | |
|---|---|---|
| | | 9.66 Hz, 1 H) 5.59 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.08 - 6.16 (m, 2 H) 6.32 (d a, J=9.66 Hz, 1 H) 6.47 - 6.54 (m, 1 H) |
| 18 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(3-metil-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 584.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) 0.87 - 0.92 (m, 6 H) 1.09 - 1.34 (m, 3 H) 1.40 - 1.56 (m, 2 H) 1.80 (s, 3 H) 1.95 - 2.05 (m, 2 H) 2.14 - 2.37 (m, 8 H) 2.50 (s, 3 H) 3.05 - 3.10 (m, 4 H) 3.30 - 3.39 (m, 4 H) 3.69 - 3.75 (m, 5 H) 4.61 (d, J=5.40 Hz, 1 H) 4.66 - 4.77 (m, 1 H) 4.99 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 5.37 - 5.50 (m, 2 H) 6.45 (s, 1 H) 6.51 - 6.71 (m, 3 H) |
| 19 |  | LCMS (ESI, m/z), 584.6 $[M+H]^+$ |

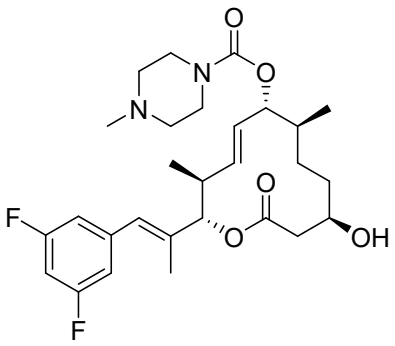
| | | |
|---|---|---|
| | 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-morfolin-4-il-5-(trifluorometil)fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | |
| 20 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-cloro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 604.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) 0.89 (d, J=6.65 Hz, 6 H) 1.16 - 1.33 (m, 3 H) 1.38 - 1.55 (m, 2 H) 1.81 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.20 - 2.35 (m, 7 H) 3.07 - 3.17 (m, 4 H) 3.32 - 3.53 (m, 4 H) 3.68 - 3.78 (m, 5 H) 4.64 (d, J=5.14 Hz, 1 H) 4.69 (t, J=9.47 Hz, 1 H) 4.99 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.31 - 5.54 (m, 2 H) 6.46 (s, 1 H) 6.72 - 6.80 (m, 2 H) 6.86 (s, 1 H) |
| 21 |  | LCMS (ESI, m/z), 618.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) 0.89 (dd, J=6.59, 2.07 Hz, 6 H) 1.13 - 1.33 (m, 3 H) 1.40 - 1.51 (m, 2 H) 1.82 (s, 3 H) 2.23 - |

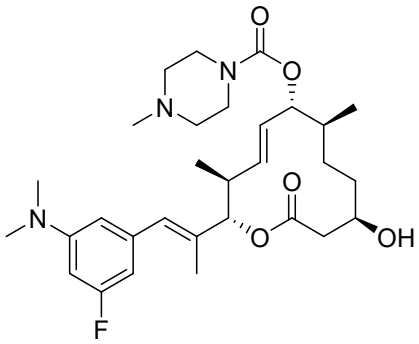
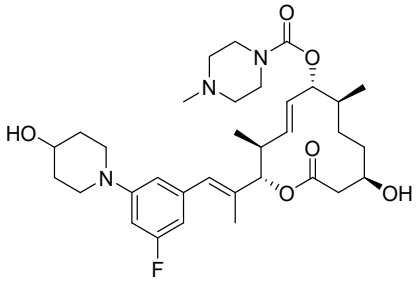
| | | |
|---|---|---|
| | 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 2.44 (m, 9 H) 3.08 - 3.18 (m, 4 H) 3.26 - 3.56 (m, 6 H) 3.66 - 3.77 (m, 5 H) 4.40 - 4.49 (m, 1 H) 4.63 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 4.69 (t, J=9.47 Hz, 1 H) 4.98 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.34 - 5.51 (m, 2 H) 6.43 - 6.56 (m, 2 H) 6.60 - 6.70 (m, 2 H) |
| 22 |  N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 616.6 $[M+H]^+$. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) 0.88 (dd, J=6.53, 2.89 Hz, 6 H) 1.16 - 1.30 (m, 4 H) 1.38 - 1.52 (m, 4 H) 1.63 - 1.74 (m, 1 H) 1.82 (s, 3 H) 1.90 - 2.05 (m, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.25 - 2.38 (m, 1 H) 2.48 - 2.52 (m, 3 H) 2.69 (s, 3 H) 2.79 - 2.87 (m, 2 H) 3.09 - 3.17 (m, 4 H) 3.66 - 3.76 (m, 5 H) 4.64 (s a, 1 H) 4.66 - 4.73 (m, 1 H) 4.98 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 5.42 (dd, J=16.12, 8.47 Hz, 2 H) 6.36 - 6.57 (m, 2 |

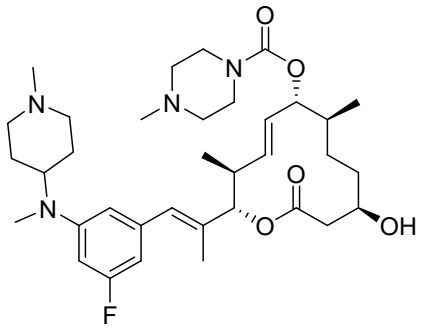
| | | |
|---|---|---|
| | | H) 6.59 - 6.74 (m, 2 H) |
| 23 |  <br>(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-carboxilato de [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 602.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) 0.88 (dd, J=6.65, 3.89 Hz, 6 H) 0.96 (d, J=6.40 Hz, 3 H) 1.16 - 1.30 (m, 3 H) 1.37 - 1.54 (m, 2 H) 1.81 (s, 3 H) 1.92 - 2.04 (m, 1 H) 2.22 - 2.34 (m, 2 H) 2.35 - 2.46 (m, 3 H) 2.50 (s, 3 H) 3.06 - 3.21 (m, 4 H) 3.29 - 3.41 (m, 4 H) 3.67 - 3.80 (m, 5 H) 4.64 - 4.72 (m, 2 H) 4.97 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 5.32 - 5.53 (m, 2 H) 6.39 - 6.56 (m, 2 H) 6.59 - 6.74 (m, 2 H) |
| 24 |  <br>4-propan-2-ilpiperazin-1-carboxilato de [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)- | LCMS (ESI, m/z), 616.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) 0.88 (dd, J=6.40, 3.89 Hz, 6 H) 1.00 (s, 6 H) 1.17 - 1.32 (m, 3 H) 1.41 - 1.52 (m, 2 H) 1.81 (s, 3 H) 1.93 - 2.07 (m, 1 H) 2.20 - 2.37 (m, 2 H) 2.41 - 2.47 (m, 5 |

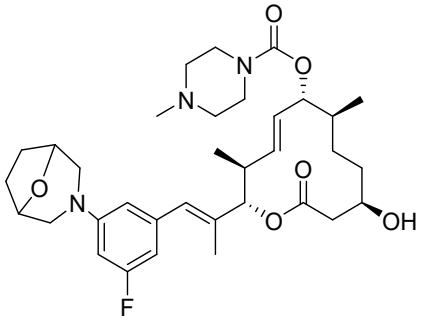
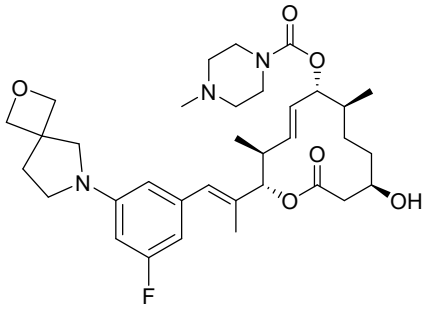
| | | |
|---|---|---|
| | 1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | H) 3.09 - 3.15 (m, 4 H) 3.27 - 3.39 (m, 4 H) 3.68 - 3.77 (m, 5 H) 4.64 - 4.72 (m, 2 H) 4.97 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.35 - 5.51 (m, 2 H) 6.40 - 6.59 (m, 2 H) 6.59 - 6.72 (m, 2 H) |
| 25 |  <br>4-terc-butilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 630.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) 0. 08 (s, 9 H) 0.89 (dd, J=6.71, 3.70 Hz, 6 H) 1.17 - 1.32 (m, 2 H) 1.41 - 1.52 (m, 2 H) 1.55 - 1.68 (m, 1 H) 1.81 (s, 3 H) 1.95 - 2.12 (m, 1 H) 2.24 - 2.35 (m, 2 H) 2.41 - 2.48 (m, 4 H) 3.03 - 3.17 (m, 4 H) 3.24 - 3.35 (m, 4 H) 3.68 - 3.82 (m, 5 H) 4.58 - 4.75 (m, 2 H) 4.98 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 5.35 - 5.55 (m, 2 H) 6.44 - 6.55 (s, 2 H) 6.60 - 6.75 (m, 2 H) |

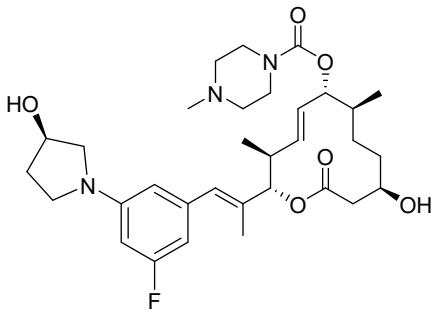
| | | |
|---|---|---|
| 26 |  <br>4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 628.6 $[M+H]^+$. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) 0.85 - 0.90 (m, 6 H) 1.14 - 1.35 (m, 5 H) 1.39 - 1.51 (m, 4 H) 1.52 - 1.63 (m,1 H) 1.70-1.76 (m, 1 H) 1.80 (s, 3 H) 1.93 - 2.05 (m, 1 H) 2.22 - 2.47 (m, 7 H) 3.08 - 3.15 (m, 4 H) 3.23-3.38 (m, 4 H) 3.67 - 3.80 (m, 5 H) 4.50 - 4.81 (m, 2 H) 4.97 (d, $J$=10.67 Hz, 1 H) 5.34 - 5.54 (m, 2 H) 6.46 (s, 2 H) 6.62 (s, 2 H) |
| 27 |  <br>4-ciclopentilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1- | LCMS (ESI, m/z), 642.7 $[M+H]^+$. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) 0.85 - 0.95 (m, 6 H) 1.14 - 1.33 (m, 4 H) 1.38 - 1.52 (m, 6 H) 1.53 - 1.65 (m, 2 H) 1.67 - 1.76 (m, 1 H) 1.80 (s, 3 H) 1.89 - 2.08 (m, 1 H) 2.19 - 2.36 (m, 2 H) 2.39 - 2.50 (m, 5 H) 3.08 - 3.15 (m, 4 H) 3.36 - 3.52 (m, 4 H) 3.68 - 3.76 (m, 5 |

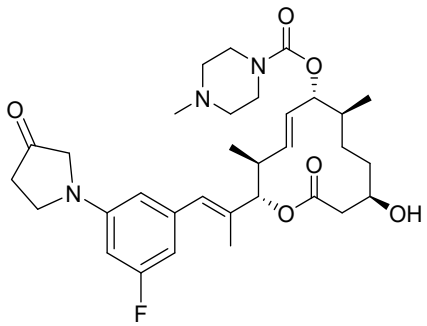
| | | |
|---|---|---|
| | oxaciclododec-4-en-6-ilo] | H) 4.61 - 4.77 (m, 2 H) 4.97 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.35 - 5.50(m, 2 H) 6.42 - 6.56 (m, 2 H) 6.60 - 6.70 (m, 2 H) |
| 28 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3,5-difluorofenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 521.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.20 - 1.32 (m, 2 H) 1.42 - 1.56 (m, 1 H) 1.75 -1.84 (m, 1 H) 1.87 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.89 - 1.98 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.36 (s a, 4 H) 2.49 - 2.70 (m, 3 H) 3.34 (s a, 1 H) 3.49 (s a, 4 H) 3.71 (s, 1 H) 4.88 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.53 - 5.65 (m, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 6.62 - 6.73 (m, 1 H) 6.74 - 6.82 (m, 2 H) |

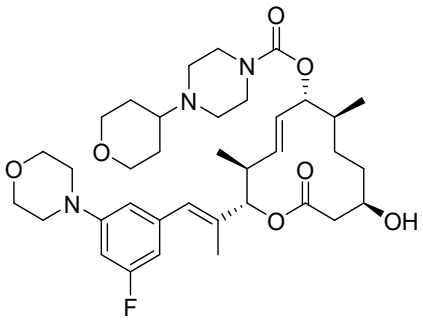
| | | |
|---|---|---|
| 29 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(dimetilamino)-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 546.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (t, J=6.84 Hz, 6 H) 1.21 - 1.30 (m, 2 H) 1.43 - 1.55 (m, 1 H) 1.70 - 1.82 (m, 1 H) 1.88 (d a, J=1.25 Hz, 3 H) 1.90 - 1.97 (m, 1 H) 2.35 (s, 3 H) 2.46 (s a, 4 H) 2.51 - 2.68 (m, 3 H) 2.94 (s, 6 H) 3.50 - 3.61 (m, 4 H) 3.68 - 3.78 (m,1 H) 4.88 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.26 (m, t, J=10.67 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.18 - 6.43 (m, 3 H) 6.51 (s,1 H) |
| 30 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(4- | LCMS (ESI, m/z), 602.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (t, J=6.71 Hz, 6 H) 1.19 - 1.31 (m, 2 H) 1.42 - 1.55 (m, 1 H) 1.59 - 1.72 (m, 2 H) 1.75 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.89 - 2.02 (m, 3 H) 2.44 (s, |

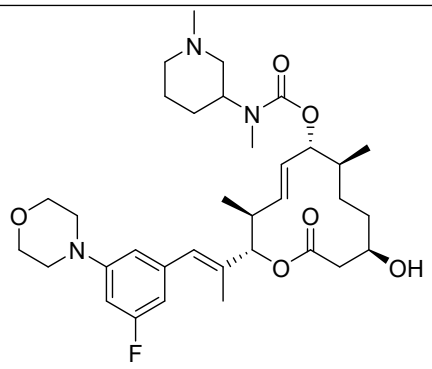
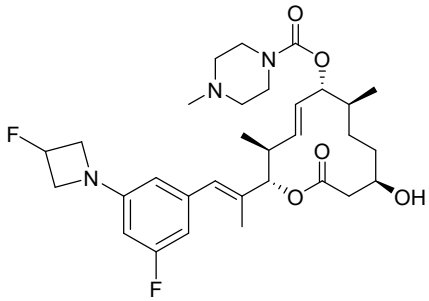
| | | |
|---|---|---|
| | hidroxipiperidin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 3 H) 2.49 - 2.70 (m, 8 H) 2.92 - 3.01 (m, 2 H) 3.50 - 3.67 (m, 6 H) 3.67 - 3.78 (m, 1 H) 3.88 (tt, J=8.56, 4.05 Hz, 1 H) 4.88 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=15.00, 9.72Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.41 - 6.52 (m, 3 H) 6.54 (s, 1 H) |
| 31 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 629.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 1.02 (t, J=6.78 Hz, 6 H) 1.18 - 1.36 (m, 2 H) 1.46 - 1.57 (m, 1 H) 1.76 - 1.92 (m, 6 H) 1.91 - 2.00 (m, 1 H) 2.22 - 2.39 (m, 2 H) 2.50 (s, 3 H) 2.54 - 2.66 (m, 3 H) 2.66 - 2.77 (m, 8 H) 2.81 (s, 3 H) 3.53 - 3.89 (m, 9 H) 4.91 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.28 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.42 (dd, J=15.00, 9.72 Hz, 1 H) 5.62 (dd, J=14.81, 9.91 Hz, 1 H) 6.31 - 6.47 (m, 3 |

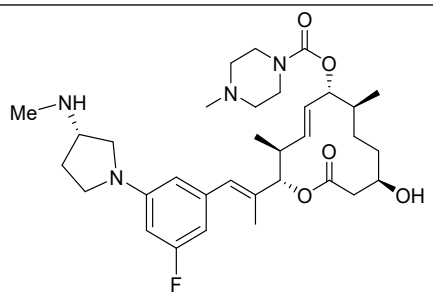
| | | |
|---|---|---|
| | | H) 6.52 (s, 1 H) |
| 32 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(1R,5S)-8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 614.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (t, J=6.15 Hz, 6 H) 1.18 - 1.32 (m, 2 H) 1.46 - 1.57 (m, 1 H) 1.73 - 1.84 (m, 1 H) 1.86 (s, 3 H) 1.88 - 2.04 (m, 5 H) 2.45 - 2.70 (m, 6 H) 2.76 - 2.93 (m, 4 H) 2.99 - 3.10 (m, 2 H) 3.16 - 3.36 (m, 2 H) 3.55 - 3.77 (m, 5 H) 4.39 - 4.55 (m, 2 H) 4.88 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.38 (dd, J=14.87, 9.72 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.35 - 6.42 (m, 2 H) 6.45 (d a, J=9.03 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) |
| 33 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato | LCMS (ESI, m/z), 614.5 [M+H]+. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (d, J=6.78 Hz, 6 H) 1.19 - 1.34 (m, 2 H) 1.43 - 1.55 (m, 1 H) 1.70 - 1.82 (m, 1 H) 1.88 (d a, J=1.25 Hz, 3 H) |

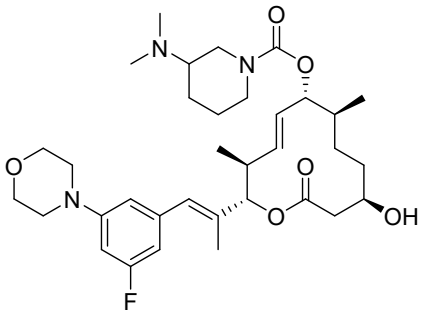
| | | |
|---|---|---|
| | de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(2-oxa-7-azaespiro[3.4]octan-7-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 1.91 - 1.99 (m, 1 H) 2.31 (t, J=6.90 Hz, 2 H) 2.49 - 2.70 (m, 3 H) 2.78 (s, 3 H) 2.89 - 3.22 (m, 4 H) 3.30 (t, J=6.90 Hz, 3 H) 3.53 (s, 2 H) 3.68 - 3.78 (m, 1 H) 3.80 - 4.10(m, 4 H) 4.61 - 4.67 (m, 2 H) 4.67 - 4.76 (m, 2 H) 4.89 (t, J=10.16 Hz, 1 H) 5.26 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.38 (dd, J=15.06, 9.79 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.09 - 6.18 (m, 2 H) 6.30 - 6.37 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) |
| 34 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1- | LCMS (ESI, m/z), 588.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=5.52 Hz, 3 H) 1.00 (d, J=5.52 Hz, 3 H) 1.19 - 1.34 (m, 2 H) 1.43 - 1.55 (m, 1 H) 1.73 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.90 - 1.97 (m, 1 H) 2.05 - 2.19 (m, 2 H) 2.46 (s, 3 H) 2.51 - 2.59 (m, 3 H) 2.60 - |

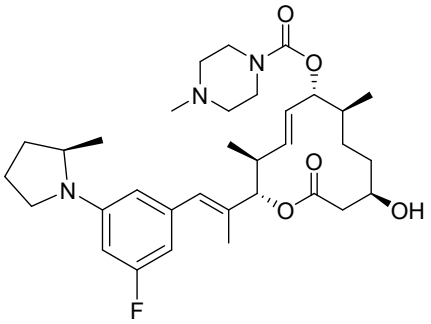
| | | |
|---|---|---|
| | oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 2.68 (m, 4 H) 3.25 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 3.34 (td, J=8.91, 3.26 Hz, 1 H) 3.43 - 3.53 (m, 2 H) 3.62 (s a, 4 H) 3.70 - 3.79 (m, 1 H) 4.54 - 4.66 (m, 1 H) 4.88 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.26 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=14.93, 9.54 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.10 - 6.22 (m, 2 H) 6.29 - 6.37 (m, 1 H) 6.51 (s, 1 H) |
| 35 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(3-oxopirrolidin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 586.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.88 - 1.06 (m, 6 H) 1.19 - 1.34 (m, 2 H) 1.41 - 1.56 (m, 1 H) 1.73 - 1.85 (m, 1 H) 1.87 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.91 - 2.01 (m, 1 H) 2.49 - 2.90 (m, 10 H) 3.35 - 3.56 (m, 2 H) 3.59 - 3.82 (m, 7 H) 4.10 - 4.35 (m, 2 H) 4.89 (t a, J=10.10 Hz, 1 H) 5.27 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.34 - 5.43 (m, 1 |

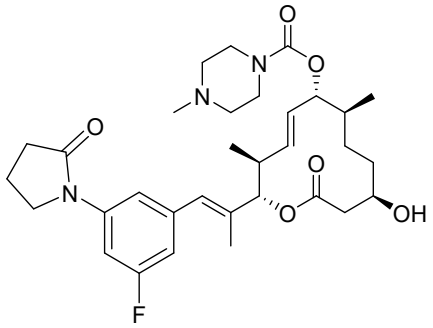
| | | |
|---|---|---|
| | | H) 5.62 (dd a, J=14.56, 9.79 Hz, 1 H) 6.17 - 6.32 (m, 1 H) 6.47 (d a, J=9.41 Hz, 1 H) 6.53 (s, 1 H) |
| 36 |  <br>4-(oxan-4-il)piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 658.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (d, J=6.78 Hz, 6 H) 1.17 - 1.32 (m, 2 H) 1.41 - 1.58 (m, 1 H) 1.71 - 1.85 (m, 3 H) 1.87 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.89 - 1.97 (m, 1 H) 1.99 - 2.14 (m, 2 H) 2.48 - 2.60 (m, 3 H) 2.60 - 2.69 (m, 1 H) 3.02 (s a, 4 H) 3.12 - 3.24 (m, 5 H) 3.41(t a, J=11.42 Hz, 2 H) 3.63 - 3.78 (m, 1 H) 3.81 - 3.87 (m, 4 H) 3.92 (s a, 4 H) 4.05 - 4.16 (m, 2 H) 4.88 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.38 (dd, J=15.00, 9.73 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.44 - 6.60 (m, 4 H) |

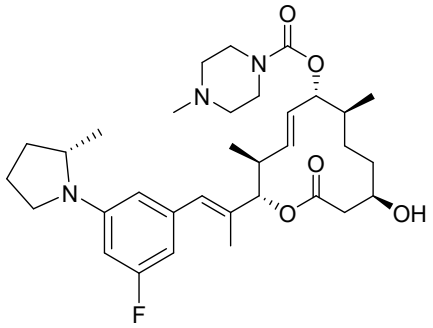
| | | |
|---|---|---|
| 37 |  <br>N-metil-N-(1-metilpiperidin-3-il)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 616.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.89 - 1.09 (m, 6 H) 1.17 - 1.35 (m, 2 H) 1.40 -1.60 (m, 3 H) 1.71-1.86 (m, 2 H) 1.87 (s, 3 H) 1.88 -2.00 (m, 2 H) 2.25 - 2.45 (m, 2 H) 2.49 - 2.67 (m, 4 H) 2.71 (s, 3 H) 2.82 (s, 3 H) 2.88 - 3.03 (m, 2 H) 3.13 - 3.20 (m, 4 H) 3.67 - 3.77 (m, 1 H) 3.81 - 3.91 (m, 4 H) 4.21 - 4.63 (m, 1 H) 4.80 - 4.93 (m, 1 H) 5.25 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.35 - 5.45 (m, 1 H) 5.58 (dd, J=14.93, 10.04 Hz, 1 H) 6.36 - 6.66 (m, 4 H) |
| 38 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2- | LCMS (ESI, m/z), 576.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=6.65 Hz, 3H) 1.01 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.27 - 1.47 (m, 2 H) 1.56 - 1.73 (m, 2 H) 1.86 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 1.91 - 2.03 (m, 1 |

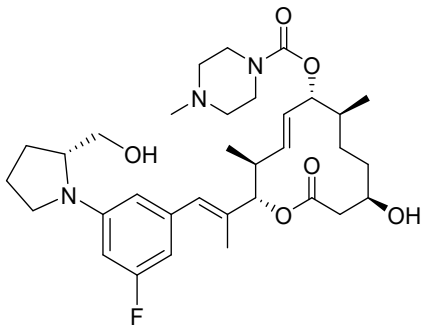
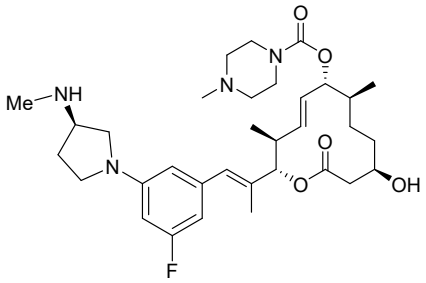
| | | |
|---|---|---|
| | [(E)-1-[3-fluoro-5-(3-fluoroazetidin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | H) 2.30 (s, 3 H) 2.36 - 2.43 (m, 4 H) 2.43 - 2.53 (m, 1 H) 2.58 - 2.70 (m, 2 H) 3.38 - 3.57 (m, 6 H) 3.73 - 3.98 (m, 3 H) 4.17 (m, 2 H) 4.82 (m, 1 H) 5.13 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.43 - 5.62 (m, 2 H) 6.07 - 6.19 (m, 2 H) 6.34 - 6.42 (m, 1 H) 6.49 - 6.54 (m, 1 H) |
| 39 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 601.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.27 - 1.47 (m, 2 H) 1.64 (s a, 2 H) 1.87 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 1.90 - 2.01 (m, 2 H) 2.02 - 2.16 (m, 1 H) 2.31 (s, 3 H) 2.35 - 2.52 (m, 6 H) 2.56 - 2.70 (m, 4 H) 3.33 - 3.38 (m, 2 H) 3.45 - 3.59 (m, 6 H) 3.66 - 3.75 (m, 1 H) 3.76 - 3.85 (m, 1 H) 479 - 4.84 (m, 1 H) 5.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.44 |

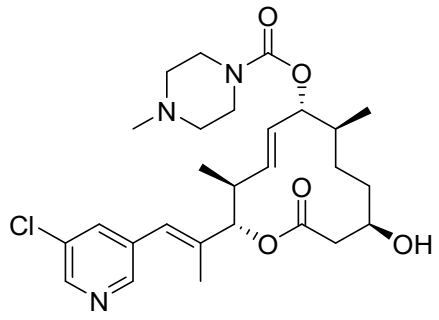
| | | |
|---|---|---|
| | | - 5.62 (m, 2 H) 6.19 - 6.32 (m, 2 H) 6.33 - 6.39 (m, 1 H) 6.53 (s, 1 H) |
| 40 |  <br>3-(dimetilamino)piperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 616.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.91 - 1.05 (m, 6 H) 1.17 - 1.35 (m, 3 H) 1.42 - 1.61 (m, 3 H) 1.73 - 1.83 (m, 2 H) 1.87 (s, 3 H) 1.86 - 2.03 (m,1 H) 2.29 - 2.46 (m, 1 H) 2.50 - 2.68 (m, 3 H) 2.78 (s a, 6 H) 2.87 - 2.98 (m, 1 H) 3.01 - 3.11 (m, 1 H) 3.12 - 3.21 (m, 4 H) 3.59 - 3.78 (m, 1 H) 3.80 - 3.91 (m, 3 H) 3.99 - 4.23 (m, 1 H) 4.36 - 4.66 (m, 1 H) 4.73 - 5.00 (m, 1 H) 5.25 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.33 - 5.47 (m, 1 H) 5.52 - 5.73 (m, 1 H) 6.31 - 6.58 (m, 4 H) |

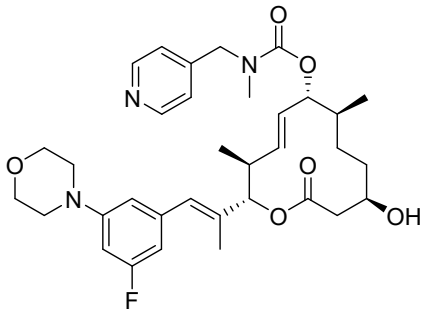
| | | |
|---|---|---|
| 41 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 586.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.95 - 1.03 (m, 6 H) 1.16 (d, J=6.27 Hz, 3 H) 1.21 - 1.33 (m, 2 H) 1.40 - 1.56 (m, 1 H) 1.67 - 1.746 (m, 1 H) 1.74 - 1.84 (m, 1 H) 1.89 (s, 3 H) 1.92 - 1.99 (m, 1 H) 1.99 - 2.13 (m, 3 H) 2.48 - 2.60 (m, 2 H) 2.62 - 2.70 (m, 1 H) 2.76 (s, 3 H) 2.90 - 3.10 (m, 4 H) 3.10 - 3.24 (m, 1 H) 3.32 - 3.44 (m, 1 H) 3.67 - 3.77 (m, 1 H) 3.79 - 3.86 (m, 1 H) 3.86 - 4.05 (m, 4 H) 4.89 (t a, J=10.10 Hz, 1 H) 5.27 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.32 - 5.44 (m, 1 H) 5.55 - 5.68 (m, 1 H) 6.09 - 6.22 (m, 2 H) 6.28 (d a, J=9.54 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) |

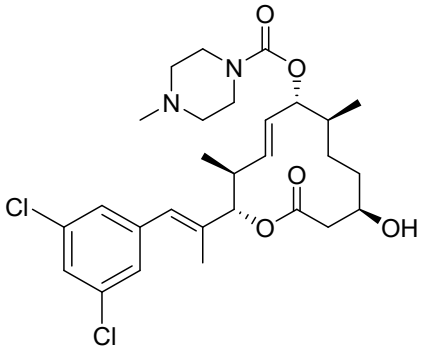
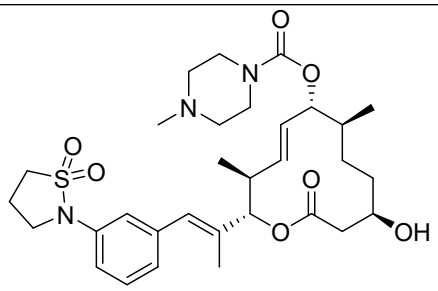
| | | |
|---|---|---|
| 42 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 586.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.00 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.16 - 1.32 (m, 2 H) 1.40 - 1.54 (m, 1 H) 1.74 - 1.82 (m, 1 H) 1.89 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.90 - 1.97 (m, 1 H) 2.09 - 2.22 (m, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 2.24 - 2.33 (m, 4 H) 2.50 - 2.70 (m, 5 H) 3.24 - 3.35 (m, 1 H) 3.35 - 3.50 (m, 4 H) 3.60 - 3.70 (m, 1 H) 3.84 (t, J=7.03 Hz, 2 H) 4.88 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.26 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.36 - 5.45 (m, 1 H) 5.52 (dd, J=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.53 (s, 1 H) 6.72 -6.83 (m, 1 H) 7.27 - 7.30 (m, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 1 H) |

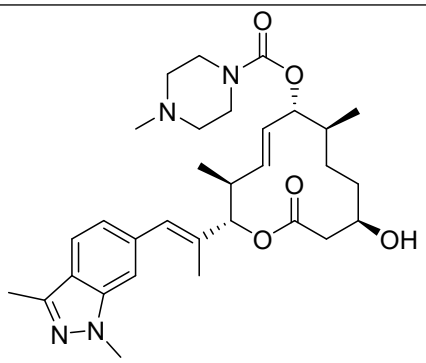
| | | |
|---|---|---|
| 43 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), x586.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (d a, J=5.27 Hz, 6 H) 1.17 (d, J=6.27 Hz, 3 H) 1.21 - 1.33 (m, 2 H) 1.40 - 1.56 (m, 1 H) 1.67 - 1.746 (m, 1 H) 1.74 - 1.84 (m, 1 H) 1.89 (s, 3 H) 1.92 - 1.99 (m, 1 H) 1.99 - 2.13 (m, 3 H) 2.48 - 2.60 (m, 2 H) 2.62 - 2.70 (m, 1 H) 2.76 (s, 3 H) 2.90 - 3.10 (m, 4 H) 3.10 - 3.24 (m, 1 H) 3.32 - 3.44 (m, 1 H) 3.67 - 3.77 (m, 1 H) 3.79 - 3.86 (m, 1 H) 3.86 - 4.05 (m, 4 H) 4.89 (t a, J=10.10 Hz, 1 H) 5.27 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=14.93, 9.54 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.10 - 6.23 (m, 2 H) 6.28 (d a, J=9.54 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) |

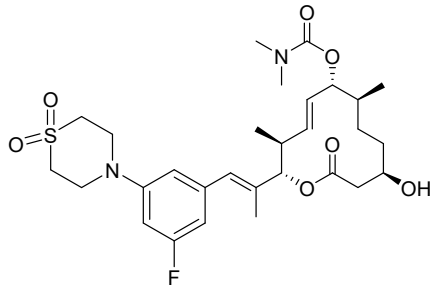
| | | |
|---|---|---|
| 44 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 602.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (d, J=6.65 Hz, 5 H) 1.18 - 1.35 (m, 2 H) 1.42 - 1.51 (m, 1 H) 1.72 - 1.84 (m, 1 H) 1.88 (s, 3 H) 1.91 - 1.97 (m, 1 H) 1.97 - 2.19 (m, 4 H) 2.47 - 2.68 (m, 3 H) 2.71 - 2.88 (m, 5 H) 3.12 - 3.22 (m, 1 H) 3.34 - 3.55 (m, 4 H) 3.62 - 3.79 (m, 5 H) 3.80 - 3.90 (m, 1 H) 4.10 - 4.34 (m, 2 H) 4.89 (t a, J=10.04 Hz, 1 H) 5.26 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.38 (dd a, J=14.62, 9.60 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=14.81, 9.91 Hz, 1 H) 6.29 - 6.44 (m, 3 H) 6.51 (s, 1 H) |
| 45 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato | LCMS (ESI, m/z), 601.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.00 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.17 - 1.32 (m, 2 H) 1.43 - 1.55 (m, 1 H) 1.72 - 1.84 (m, 1 H) |

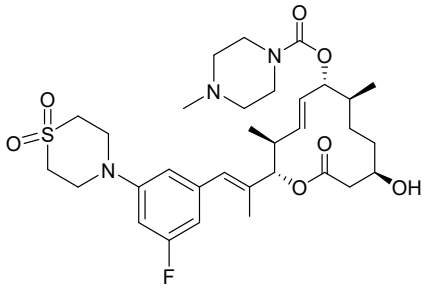
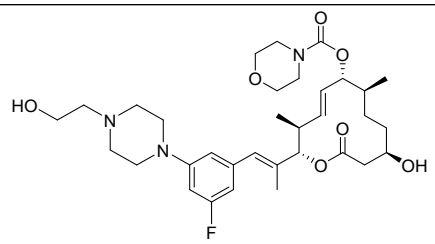
| | | |
|---|---|---|
| | de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 1.87 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.88 - 1.97 (m, 2 H) 2.18 - 2.28 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.38 (s a, 4 H) 2.49 (s, 3 H) 2.51 - 2.60 (m, 2 H) 2.60 - 2.69 (m, 1 H) 2.94 - 3.18 (m, 5 H) 3.24 - 3.35 (m, 1 H) 3.37 - 3.59 (m, 5 H) 3.67 - 3.79 (m, 1 H) 4.88 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 2 H) 5.59 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 2 H) 6.06 - 6.21 (m, 2 H) 6.28 - 6.37 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) |
| 46 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(5-cloropiridin-3-il)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi- | LCMS (ESI, m/z), 520.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (d, J=5.40 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=5.27 Hz, 3 H) 1.17 - 1.33 (m, 2 H) 1.42 - 1.55 (m, 1 H) 1.74 - 1.85 (m, 1 H) 1.89 (s, 3 H) 1.90 - 1.98 (m, 1 H) 2.32 (s, 3 H) 2.39 (s a, 4 H) 2.50 - 2.78 (m, 3 H) |

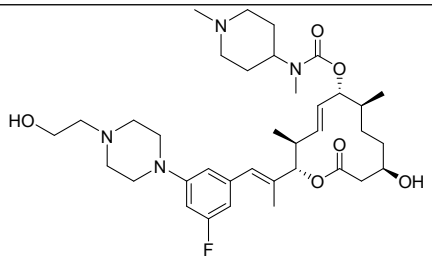
| | | |
|---|---|---|
| | 3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 3.25 - 3.37 (m, 1 H) 3.50 (s a, 4 H) 3.73 (s a, 1 H) 4.88 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.28 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.41 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.59 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.35 - 6.64 (m, 1 H) 7.49 - 7.68 (m, 1 H) 8.40 (d, J=1.38 Hz, 1 H) 8.44 (d, J=2.13 Hz, 1 H) |
| 47 |  <br>N-metil-N-(piridin-4-ilmetil)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 610.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.83 - 1.11 (m, 6 H) 1.14 - 1.35 (m, 1 H) 1.35 - 1.60 (m, 1 H) 1.67 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (s, 3 H) 1.94 - 2.07 (m, 1 H) 2.49 - 2.75 (m, 3 H) 2.86 - 3.05 (m, 3 H) 3.08 - 3.25 (m, 4 H) 3.63 - 3.78 (m, 1 H) 3.81 - 3.94 (m, 4 H) 4.45 - 4.69 (m, 2 H) 4.92 (t, J=9.91 Hz, 1 H) 5.19 - 5.53 (m, 2 H) 5.57 -5.70 (m, 1 H) 6.41 - 6.59 (m, 4 H) 7.28 - 7.49 (m, 2 H) |

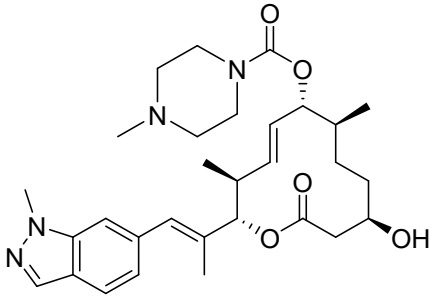
| | | |
|---|---|---|
| | | 8.49 - 8.78 (m, 2 H) |
| 48 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3,5-diclorofenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 553.4 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.00 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.18 - 1.32 (m, 2 H) 1.40 - 1.54 (m, 1 H) 1.74 - 1.83 (m, 1 H) 1.85 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.89 - 1.97 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 2.36 (s a, 4 H) 2.47 - 2.71 (m, 3 H) 3.26 - 3.40 (m, 1 H) 3.48 (s a, 4 H) 3.63 - 3.80 (m, 1 H) 4.87 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.58 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.13 (d, J=1.76 Hz, 2 H) 7.24 (t, J=1.82 Hz, 1 H) |
| 49 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato | LCMS (ESI, m/z), 604.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 1.00 (t, J=6.71 Hz, 6 H) 1.18 - 1.32(m, 2 H) 1.44 - 1.55 (m, 1 H) 1.73 - 1.84 (m, 1 H) 1.88 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.90 - |

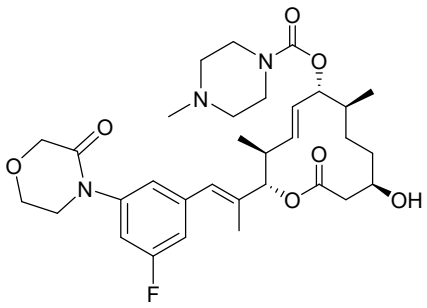
| | | |
|---|---|---|
| | de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 2.00 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.37 (s a, 4 H) 2.49 - 2.60 (m, 4 H) 2.61 - 2.74 (m, 1 H) 3.39 (t, J=7.53 Hz, 2 H) 3.49 (s a, 4 H) 3.67 - 3.75 (m, 1 H) 3.78 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 4.89 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.28 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 7.03 - 7.09 (m, 1 H) 7.12 - 7.22 (m, 2 H) 7.29 - 7.37 (m, 1 H) |
| 50 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(1,3-dimetilindazol-6-il)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 553.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 1.04 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.22 - 1.36 (m, 2 H) 1.47 - 1.55 (m, 1 H) 1.75 - 1.89 (m, 1 H) 1.93 - 2.01 (m, 4 H) 2.33 (s, 3 H) 2.39 (s a, 4 H) 2.54 - 2.74 (m, 6 H) 3.44 (d a, J=10.79 Hz, 1 H) 3.52 (s a, 4 H) 3.69 -3.82 |

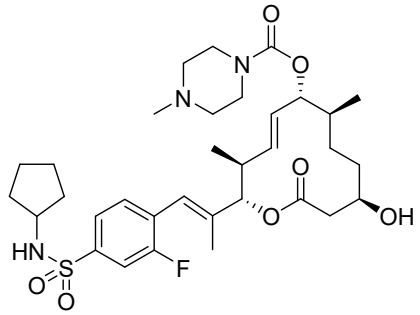
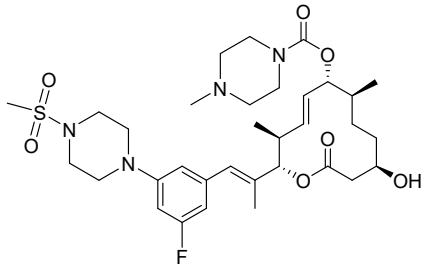
| | | |
|---|---|---|
| | | (m, 1 H) 4.01 (s, 3 H) 4.92 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.35 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.44 (dd, J=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.65 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 7.06 (dd, J=8.41, 1.13 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.28 Hz, 1 H) |
| 51 |  <br>N,N-dimetilcarbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 581.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.15 - 1.33 (m, 2 H) 1.40 - 1.56 (m, 1 H) 1.72 - 1.84 (m, 1 H) 1.86 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.89 - 2.06 (m, 1 H) 2.48 - 2.68 (m, 3 H) 2.90 (s, 6 H) 3.02 - 3.17 (m, 4 H) 3.69 - 3.78 (m, 1 H) 3.82 - 3.95 (m, 4 H) 4.85 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.24 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.58 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.43 - 6.53 (m, |

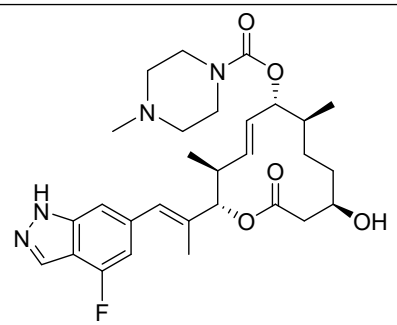
| | | |
|---|---|---|
| | | 3 H) 6.57 (d a, J=9.29 Hz, 1 H) |
| 52 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 636.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 1.00 (t, J=6.84 Hz, 6 H) 1.21 - 1.31 (m, 2 H) 1.45 - 1.55 (m, 1 H) 1.72 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (s, 3 H) 1.90 - 1.99 (m, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.48 - 2.70 (m, 7 H) 3.04 - 3.16 (m, 4 H) 3.50 - 3.66 (m, 5 H) 3.69 - 3.79 (m, 1 H) 3.81 - 3.88 (m, 4 H) 4.88 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.29 Hz, 1 H) ) 5.40 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.59 (dd, J=14.87, 10.10 Hz, 1 H) 6.46 - 6.52 (m, 3 H) 6.54 - 6.62 (m, 1 H) |
| 53 |  <br>morfolin-4-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)- | LCMS (ESI, m/z), 618.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.17 - 1.33 (m, 2 H) 1.41 - 1.55 (m, 1 H) 1.74 - 1.84 (m, 1 H) |

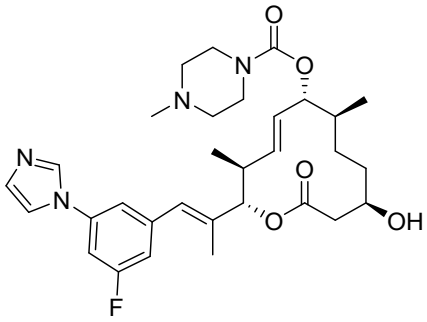
| | | |
|---|---|---|
| | 1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 1.86 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 1.90 - 2.03 (m, 1 H) 2.49 - 2.59 (m, 2 H) 2.60 - 2.66 (m, 3 H) 2.66 - 2.74 (m, 4 H) 3.16 - 3.28 (m, 4 H) 3.39 - 3.52 (m, 4 H) 3.60 - 3.78 (m, 7 H) 4.89 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.40 - 6.63 (m, 4 H) |
| 54 |  <br>N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 659.8 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.00 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.14 - 1.31 (m, 2 H) 1.43 - 1.55 (m, 1 H) 1.56 - 1.69 (m, 2 H) 1.72 - 1.84 (m, 3 H) 1.86 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.89 - 1.99 (m, 1 H) 2.02 (s, 3H) 2.05 - 2.17 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.45 - 2.58 (m, 2 H) 2.59 - 2.63 (m, 3 H) 2.64 - 2.70 (m, 4 H) 2.77 (s, 3 H) 2.92 |

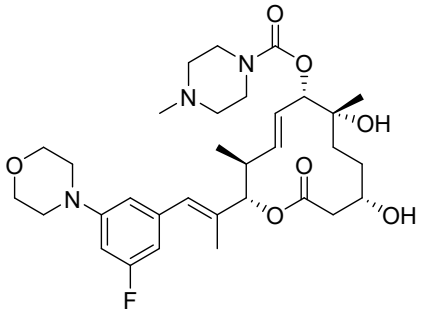
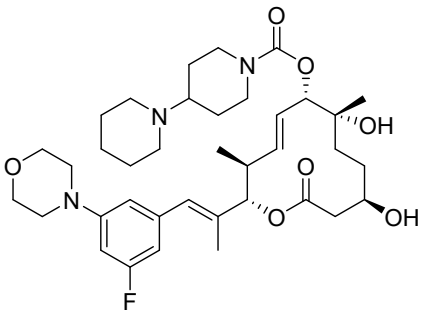
| | | |
|---|---|---|
| | | - 3.00 (m, 2 H) 3.16 - 3.26 (m, 4 H) 3.63 - 3.69 (m, 2 H) 3.70 - 3.77 (m, 1 H) 4.88 (t, J=9.98 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.58 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.37 - 6.58 (m, 4 H) |
| 55 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(1-metilindazol-6-il)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 539.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 1.01 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.03 - 1.06 (m, 3 H) 1.23 - 1.30 (m, 2 H) 1.46 - 1.57 (m, 1 H) 1.75 - 1.86 (m, 2 H) 1.98 - 1.98 (m, 4 H) 2.36 (s, 3 H) 2.40 - 2.51 (m, 4 H) 2.53 - 2.71 (m, 3 H) 3.44 - 3.61 (m, 4 H) 3.70 - 3.78 (m, 1 H) 4.06 (s, 3 H) 4.90 (t, J=10.16 Hz, 1 H) 5.33 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.41 (dd, J=15.00, 9.72 Hz, 1 H) 5.63 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 7.07 (dd, J=8.41, 1.13 |

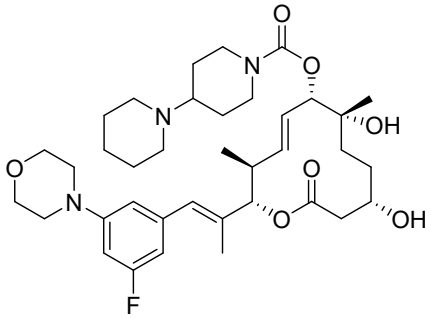
| | | |
|---|---|---|
| | | Hz, 1 H) 7.67 (d, J=8.91 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=1.00 Hz, 1 H) |
| 56 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 602.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.00 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.17 - 1.32 (m, 2 H) 1.41 - 1.52 (m, 1 H) 1.75 - 1.85 (m, H) 1.88 (d, J=1.38 Hz, 3 H) 1.93 (s a, 1 H) 2.39 (s a, 3 H) 2.43 - 2.72 (m, 7 H) 3.50-3.62 (m, 4 H) 3.63 - 3.68 (m, 1 H) 3.70 - 3.80 (m, 3 H) 4.01 - 4.06 (m, 2 H) 4.54 (s, 2 H) 4.88 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.59 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.53 (s, 1 H) 6.87 - 6.95 (m, 1 H) 6.97 - 7.02 (m, 1 H) 7.05 (s, 1 H) |

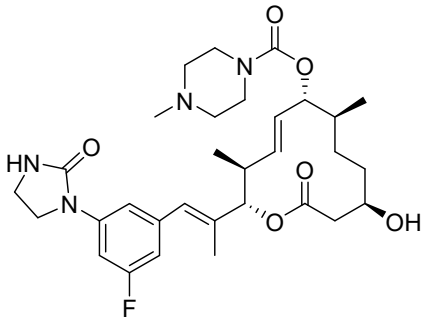
| | | |
|---|---|---|
| 57 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-(ciclopentilsulfamoil)-2-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 650.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (d, J=4.64 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=4.64 Hz, 3 H) 1.18 - 1.31 (m, 3 H) 1.32 - 1.43 (m, 2 H) 1.44 - 1.56 (m, 3 H) 1.57 - 1.70 (m, 2 H) 1.72 - 1.85 (m, 3 H) 1.90 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.92 - 1.98 (m, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.44 - 2.73 (m, 7 H) 3.47 - 3.69 (m, 5 H) 3.69 - 3.80 (m, 1 H) 4.71 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 4.88 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.26 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.59 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 7.00 - 7.19 (m, 2 H) 7.86 (s, 1 H) |
| 58 |  | LCMS (ESI, m/z), 665.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (t, J=6.71 Hz, 6 H) 1.26 (t a, J=7.15 Hz, 6 H) 1.17 - 1.32 (m, 2 H) 1.44 - 1.54 (m, 1 H) |

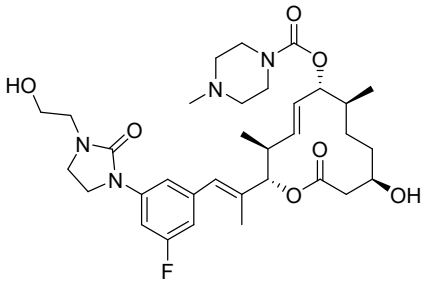
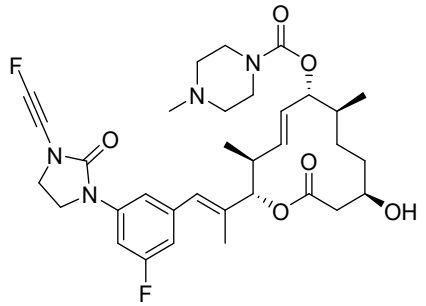
| | | |
|---|---|---|
| | 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 1.71 - 1.84 (m, 1 H) 1.86 (d , J=1.13 Hz, 3 H) 1.89 - 1.99 (m, 1 H) 2.43 (s a, 3 H) 2.49 - 2.68 (m, 7 H) 2.83 (s, 3 H) 3.23 - 3.32 (m, 4 H) 3.34 - 3.45 (m, 4 H) 3.52 - 3.68 (m, 4 H) 3.68 - 3.79 (m, 1 H) 4.88 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.59 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.44 - 6.65 (m, 4 H) |
| 59 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 543.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 1.00 (d, J=5.02 Hz, 3 H) 1.02 (d a, J=4.89 Hz, 3 H) 1.19 - 1.36 (m, 2 H) 1.41 - 1.59 (m, 1 H) 1.75 - 1.86 (m, 1 H) 1.92 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.93 - 1.98 (m, 1 H) 2.47 - 2.87 (m, 10 H) 3.30 - 3.45 (m, 1 H) 3.62 - 3.98 (m, 5 H) 4.89 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.29 (d, |

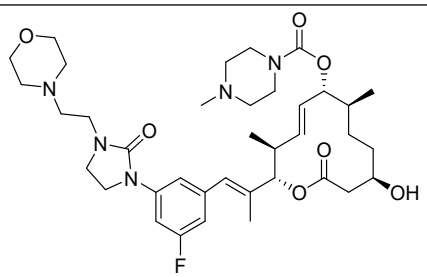
| | | |
|---|---|---|
| | | J=10.54 Hz, 1 H) 55.39 (dd, J=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.62 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 6.76 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H) |
| 60 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-imidazol-1-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 569.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 1.01 (dd, J=6.84, 1.19 Hz, 6 H) 1.19 - 1.34 (m, 2 H) 1.44 - 1.55 (m,1 H) 1.72 - 1.85 (m, 1 H) 1.91 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.92 - 1.98 (m, 1 H) 2.37 (s a, 3 H) 2.47 (s a, 4 H) 2.53 - 2.71 (m, 3 H) 3.33 (s a, 1 H) 3.45 - 3.67 (m, 4 H) 3.73 (s a, 1 H) 4.88 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.28 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.41 (dd, J=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 6.96 - 7.04 (m, 2 H) 7.06 - 7.11 (m, 1 H) 7.19 - 7.24 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.81 - 7.92 (m, 1 |

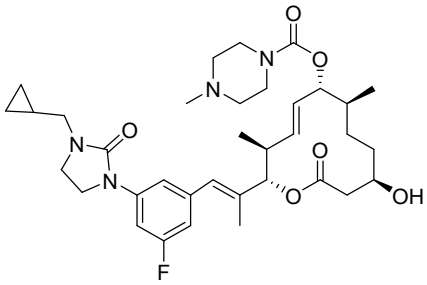
| | | |
|---|---|---|
| | | H) |
| 61 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7R,10S)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 604.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d a, J=6.78 Hz, 3 H) 1.08 - 1.18 (m, 2 H) 1.23 (s a, 3 H) 1.41 - 1.48 (m, 1 H) 1.73 - 1.79 (m, 1 H) 1.86 (s, 3 H) 2.45 - 2.69 (m, 7 H) 2.70 - 2.93 (m, 3 H) 3.11 - 3.27 (m, 4 H) 3.63 - 4.02 (m, 8 H) 4.34 - 4.52 (m, 1 H) 5.00 (d a, J=9.66 Hz, 1 H) 5.15 (d a, J=10.16 Hz, 1 H) 5.50 - 5.65 (m, 1 H) 5.69 - 5.81 (m, 1 H) 6.39 - 6.61 (m, 4 H) |
| 62 |  <br>4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-7,10- | LCMS (ESI, m/z), 672.7 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.16 - 1.30 (m, 5 H) 1.32 - 1.41 (m, 2 H) 1.50 - 1.61 (m, 1 H) 1.64 - 1.74 (m, 5 H) 1.81 - 1.88 (m, 5 H) 2.02 - 2.08 (m, 2 H) 2.36 - 2.48 (m, 2 H) 2.52 - 2.67 (m, 3 H) 2.67 - |

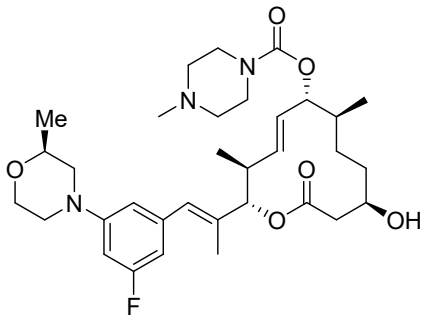
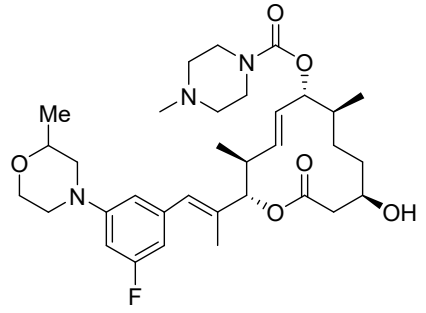
| | | |
|---|---|---|
| | dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 2.92 (m, 2 H) 3.08 - 3.22 (m, 5 H) 3.36 - 3.52 (m, 3 H) 3.59 - 3.68 (m, 1 H) 3.71 - 3.78 (m, 1 H) 3.80 - 3.86 (m, 4 H) 4.31 (s, 1 H) 4.99 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.56 - 5.79 (m, 3 H) 6.41 - 6.57 (m, 4 H) |
| 63 |  <br>4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7R,10S)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 672.8 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.95 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.11 - 1.30 (m, 5 H) 1.37 - 1.51 (m, 3 H) 1.55 - 1.75 (s, 5 H) 1.79 - 1.82 (m, 1 H) 1.84 (da, J=1.00 Hz, 3 H) 1.87 - 1.92 (m, 1 H) 2.02 - 2.08 (m, 2 H) 2.46 - 2.66 (m, 5 H) 2.71 - 2.91 (m, 3 H) 3.07 - 3.18 (m, 4 H) 3.34 - 3.50 (m, 3 H) 3.78 - 3.89 (m, 4 H) 4.25 - 4.43 (m, 2 H) 4.95 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 5.12 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.55 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) |

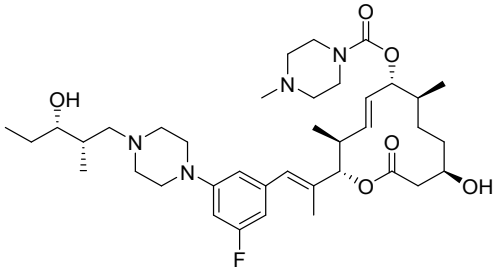
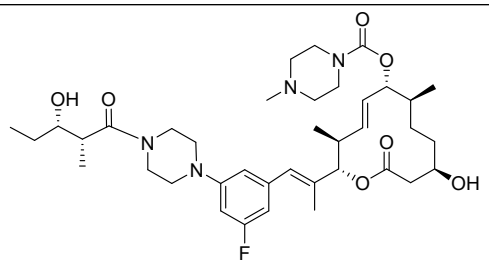
| | | |
|---|---|---|
| | | 5.74 (dd, J=15.62, 9.98 Hz, 1 H) 6.35 - 6.56 (m, 4 H) |
| 64 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 587.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.96 (d, J=5.02 Hz, 3 H) 0.98 (d, J=5.02 Hz, 4 H) 1.16 - 1.29 (m, 2 H) 1.41 - 1.54 (m, 1 H) 1.82 - 1.85 (m, 1 H) 1.87 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.89 - 1.94 (m, 1 H) 2.52 (s a, 3 H) 2.50 - 2.68 (m, 7 H) 3.52 - 3.78 (m, 7 H) 3.84 - 4.00 (m, 2 H) 4.72 (s, 1 H) 4.86 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.24 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.37 (dd, J=15.00, 9.72 Hz, 1 H) 5.57 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 6.60 - 6.70 (m, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.29 - 7.32 (m, 1 H) |

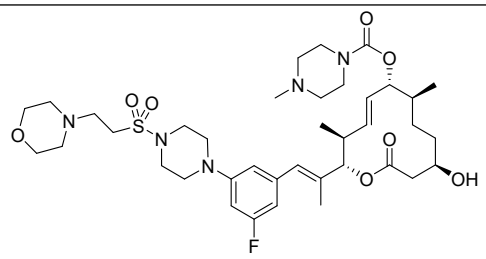
| | | |
|---|---|---|
| 65 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[3-(2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 631.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (d, J=6.65 Hz, 6 H) 1.16 - 1.29 (m, 2 H) 1.41 - 1.56 (m, 1 H) 1.81 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (d a, J=1.25 Hz, 8 H) 1.89 - 1.95 (m, 1 H) 2.45 - 2.70 (m, 3 H) 2.72 - 2.84 (m, 7 H) 3.38 -3.47 (m, 4 H) 3.58 - 3.65 (m, 2 H) 3.66 - 3.75 (m, 1 H) 3.77 - 3.91 (m, 4 H) 4.08 - 4.30 (m, 2 H) 4.86 (t, J=9.85 Hz, 1 H) 5.24 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.36 (dd, J=14.68, 9.54 Hz, 1 H) 5.58 (dd, J=14.93, 10.04 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 6.56 - 6.68 (m, 1 H) 7.14 - 7.24 (m, 2 H) |
| 66 |  | LCMS (ESI, m/z), 629.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.96 (d, J=2.64 Hz, 3 H) 0.98 (d, J=2.51 Hz, 3 H) 1.16 - 1.32 (m, 2 H) 1.44 - 1.57(m,1 H) |

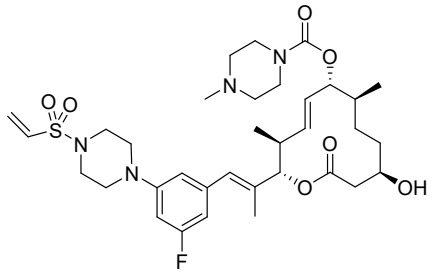
| | | |
|---|---|---|
| | 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[3-(2-fluoroetinil)-2-oxoimidazolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 1.75 - 1.83 (m, 1 H) 1.87 (d a, J=1.25 Hz, 3 H) 1.91 - 1.96 (m, 1 H) 2.48 - 2.57 (m, 5 H) 2.59 - 2.69 (m, 2 H) 2.77 (s, 3 H) 3.63 - 3.79 (m, 2 H) 3.82 - 3.90 (m, 4 H) 3.91-4.00 (m, 4 H) 4.86 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.24 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.37 (dd, J=14.87, 9.72 Hz, 1 H) 5.58 (dd, J=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.52 (s, 1 H) 6.71 - 6.81 (m, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.27 - 7.31 (m, 1 H) |
| 67 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxoimidazolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1- | LCMS (ESI, m/z), 700.7 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (t, J=7.09 Hz, 6 H) 1.13 - 1.28 (m, 2 H) 1.40 - 1.54 (m, 1 H) 1.81 - 1.84 (m, 1 H) 1.86 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.89 - 1.93 (m, 1 H) 2.37 (s a, 3 H) 2.44 - 2.67 (m, 13 H) 3.33 - 3.48 (m, 3 H) 3.50 - 3.64 (m, 6 H) 3.66 - 3.74 (m, 5 H) 3.76 - 3.82 |

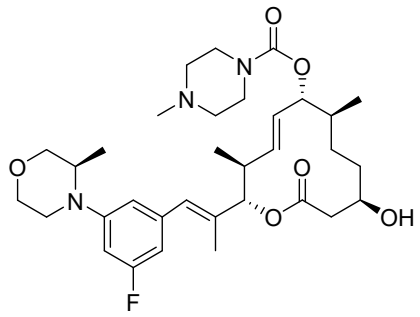
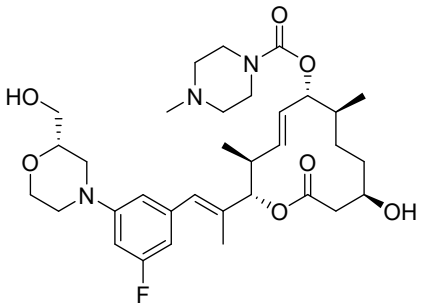
| | | |
|---|---|---|
| | oxaciclododec-4-en-6-ilo] | (m, 2 H) 4.86 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.23 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.37 (dd, J=14.87, 9.72 Hz, 1 H) 5.57 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 6.57 - 6.67 (m, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.22 - 7.25 (m, 1 H) |
| 68 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[3-(ciclopropilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 641.7 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.16 - 0.28 (m, 2 H) 0.48 - 0.57 (m, 2 H) 0.89 - 0.94 (m, 1 H) 0.97 (t, J=7.03 Hz, 6 H) 1.18 - 1.29 (m, 2 H) 1.42 - 1.53 (m, 1 H) 1.73 - 1.83 (m, 1 H) 1.87 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.90 - 1.94 (m, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.44 - 2.69 (m, 7 H) 3.15 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 3.49 - 3.64 (m, 5 H) 3.66 - 3.74 (m, 1 H) 3.78 (d, J=8.91 Hz, 2 H) 4.86 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.23 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.37 (dd, J=14.87, 9.72 Hz, 1 H) 5.57 (dd, |

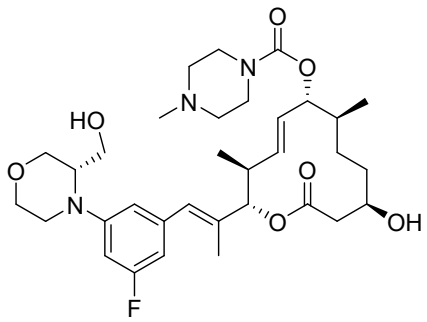
| | | |
|---|---|---|
| | | J=15.06, 9.91 Hz, 1 H)<br>6.45 - 6.54 (m, 1 H)<br>6.57 - 6.67 (m, 1 H)<br>7.20 - 7.26 (m, 2 H) |
| 69 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 602.5 $[M+H]^+$ |
| 70 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(2-metilmorfolin-4-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1- | LCMS (ESI, m/z), 602.5 $[M+H]^+$ |

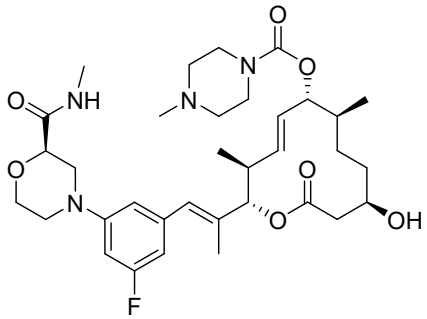
| | | |
|---|---|---|
| | oxaciclododec-4-en-6-ilo] | |
| 71 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilpentil]piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 687.7 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.83 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 0.91 - 1.04 (m, 11 H) 1.17 - 1.28 (m, 2 H) 1.30 - 1.40 (m, 1 H) 1.42 - 1.52 (m, 1 H) 1.76 - 1.80 (m, 1 H) 1.83 (s, 3 H) 1.86 - 1.91 (m, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.46 - 2.72 (m, 7 H) 2.76 - 2.86 (m, 2 H) 2.89 - 3.33 (m, 8 H) 3.46 - 3.64 (m, 5 H) 3.69 (s a, 1 H) 4.85 (t, J=9.85 Hz, 1 H) 5.22 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.37 (dd, J=14.87, 9.72 Hz, 1 H) 5.57 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.36 - 6.57 (m, 4 H) |
| 72 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2- | LCMS (ESI, m/z), 701.7 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.89 - 1.03 (m, 9 H) 1.15 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.20 - 1.33 (m, 2 H) 1.36 - 1.63 (m, 3 H) 1.70 - 1.81 (m, 1H) 1.84 (d, |

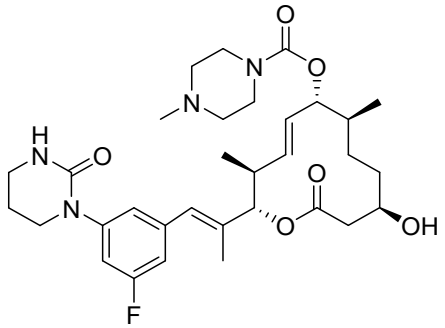
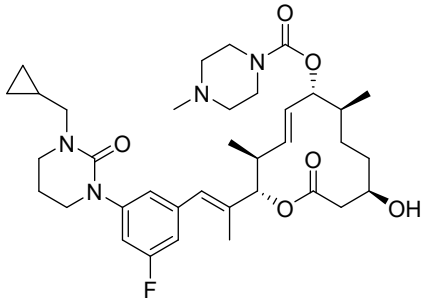
| | | |
|---|---|---|
| | [(E)-1-[3-fluoro-5-[4-[(2R,3R)-3-hidroxi-2-metilpentanoil]piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | J=1.13 Hz, 3 H) 1.86 - 1.91 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.37 (s a, 4 H) 2.48 - 2.57 (m, 2 H) 2.60 - 2.71 (m, 2 H) 3.08 - 3.26 (m, 4 H) 3.48 (s a, 4 H) 3.57 - 3.66 (m, 2 H) 3.68 - 3.75 (m, 2 H) 3.75 - 3.85 (m, 2 H) 4.12 - 4.29 (m, 1 H) 4.85 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.22 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.38 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.56 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.22 - 6.76 (m, 4 H) |
| 73 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-morfolin-4-iletilsulfonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 764.8 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (t, J=6.40 Hz, 6 H) 1.15 - 1.28 (m, 2 H) 1.41 - 1.55 (m,1 H) 1.72 - 1.81 (m, 1 H) 1.84 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.87 - 1.95 (m,1 H) 2.44 (s, 3 H) 2.46 - 2.68 (m, 11H) 2.80 - 2.89 (m, 3 H) 3.11 - 3.18 (m, 2 H) 3.20 - 3.32 (m, 4 H) 3.39 - 3.45 (m, 4 |

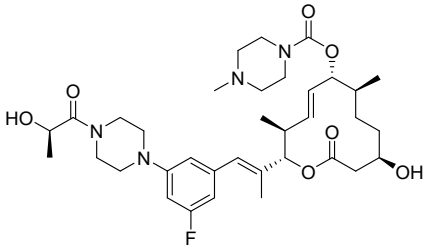
| | | |
|---|---|---|
| | | H) 3.59 (s a, 4 H) 3.65 - 3.75 (m, 5 H) 4.85 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.22 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.37 (dd, J=15.00, 9.60 Hz, 1 H) 5.57 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.45 - 6.58 (m, 4 H) |
| 74 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4-etenilsulfonilpiperazin-1-il)-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 677.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.96 (t, J=6.65 Hz, 6 H) 1.17 - 1.31 (m, 2 H) 1.40 - 1.54 (m, 1 H) 1.70 - 1.81 (m, 1 H) 1.84 (d, J=1.13 Hz, 3 H) 1.88 - 1.95 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 2.49 - 2.64 (m, 3 H) 2.68 (s a, 4 H) 3.32 - 3.53 (m, 8 H) 3.55 - 3.67 (m, 4 H) 3.68 - 3.76 (m, 1 H) 4.76 - 4.91 (m, 1 H) 4.85 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.22 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.56 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.07 (d, J=9.91 Hz, 1 H) 6.20 - 6.31 (m, 1 H) 6.39 - 6.58 (m, 5 H) |

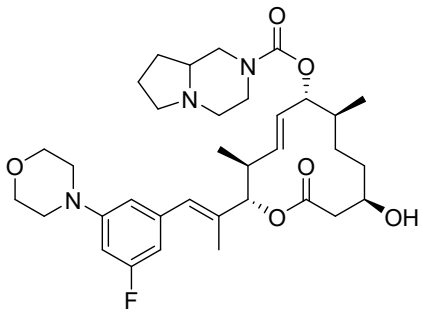
| | | |
|---|---|---|
| 75 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 602.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (t a, J=6.71 Hz, 6 H) 1.12 (d a, J=6.40 Hz, 3 H) 1.17 - 1.31 (m, 2 H) 1.42 - 1.56 (m, 1 H) 1.74 - 1.83 (m, 1 H) 1.87 (s, 3 H) 1.89 - 1.98 (m, 1 H) 2.46 (s a, 3 H) 2.51 - 2.79 (m, 7 H) 3.06 - 3.24 (m, 2 H) 3.50 - 3.69 (m, 5 H) 3.70 - 3.78 (m, 3 H) 3.80 - 3.87 (m, 1 H) 3.95 - 4.04 (m, 1 H) 4.88 (t a, J=10.23 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=15.00, 9.60 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.40 - 6.54 (m, 4 H) |
| 76 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2R)-2- | LCMS (ESI, m/z), 618.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.19 - 1.33 (m, 2 H) 1.44 - 1.55 (m, 1 H) 1.75 - 1.84 (m, 1 H) 1.86 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 1.88 - 1.98 (m, 1 |

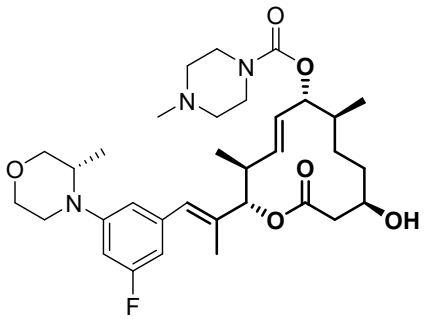
| | | |
|---|---|---|
| | (hidroximetil)morfolin-4-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | H) 2.30 (s, 3 H) 2.36 (s a, 4 H) 2.50 - 2.59 (m, 2 H) 2.60 - 2.74 (m, 2 H) 2.86 (td, J=11.92, 3.51 Hz, 1 H) 3.32 - 3.58 (m, 6H) 3.64 - 3.88 (m, 5 H) 4.05 (d a, J=2.01 Hz, 1 H) 4.88 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.59 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.39 - 6.57 (m, 4 H) |
| 77 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3S)-3-(hidroximetil)morfolin-4-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 618.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.19 - 1.33 (m, 2 H) .44 - 1.55 (m, 1 H) 1.75 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (d, J=1.13 Hz, 3H) 1.88 - 1.98 (m, 1 H) 2.19 - 2.43 (m, 7 H) 2.44 - 2.71 (m, 3 H) 3.12 - 3.28 (m, 2 H) 3.31 - 3.42 (m, 1H) 3.42 - 3.57 (m, 2 H) 3.59 - 3.84 (m, 7 H) 3.90 - 4.04 (m, 2 H) |

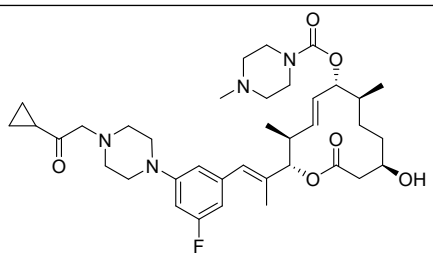
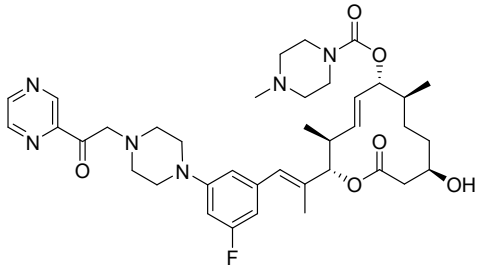
| | | |
|---|---|---|
| | | 4.10 - 4.17 (m, 1 H) 4.88 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=14.93, 9.54 Hz, 1 H) 5.59 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.28 - 6.59 (m, 4 H) |
| 78 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2R)-2-(metilcarbamoil)morfolin-4-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 645.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 1.00 (t, *J*=6.84 Hz, 6 H) 1.21 - 1.27 (m, 2 H) 1.36 - 1.54 (m, 1 H) 1.80 - 1.84 (m, 1 H) 1.86 (da, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.88 - 1.91 (m, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.41 - 2.60 (m, 6 H) 2.62 - 2.70 (m, 2 H) 2.80 - 2.91 (m, 4 H) 3.37 - 3.45 (m, 1 H) 3.51 - 3.62 (m, 4 H) 3.68 - 3.76 (m, 1 H) 3.77 - 3.87 (m, 1 H) 3.92 - 4.01 (m, 1 H) 4.04 - 4.12 (m, 1 H) 4.89 (t, *J*=10.04 Hz, 1 H) 5.25 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.39 (dd, *J*=15.00, 9.47 Hz, 1 H) 5.60 (dd, *J*=15.06, 9.79 Hz, |

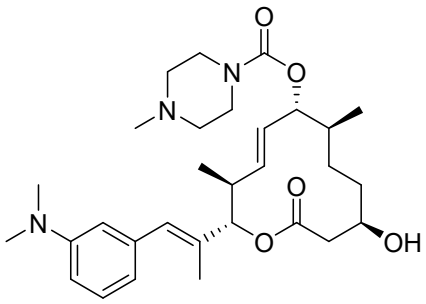
| | | |
|---|---|---|
| | | 1 H) 6.44 - 6.64 (m, 5 H) |
| 79 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(2-oxo-1,3-diazinan-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 601.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CD_3OD$) 0.98 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.23 - 1.46 (m, 2 H) 1.61 - 1.69 (m,2 H) 1.89 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.94 - 2.00 (m, 1 H) 2.05 - 2.14 (m, 2 H) 2.36 (s, 3 H) 2.42 - 2.54 (m, 5 H) 2.55 - 2.70 (m, 2 H) 3.36 - 3.41 (m, 2 H) 3.44 - 3.59 (m, 4 H) 3.71 (t, J=5.83 Hz, 2 H) 3.79 - 3.89 (m, 1 H) 4.90 - 4.96 (m, 1 H) 5.14 (d, J=10.92 Hz, 2 H) 5.43 - 5.63 (m, 2 H) 6.56 - 6.59 (m, 1 H) 6.81 - 6.92 (m, 1 H) 6.93 - 7.03 (m, 1 H) 7.04- 7.06 (m, 1 H) |
| 80 |  | LCMS (ESI, m/z), 655.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.19 - 0.30 (m, 2 H) 0.46 - 0.58 (m, 2 H) 0.91 - 1.09 (m, 7 H) 1.19 - 1.33 |

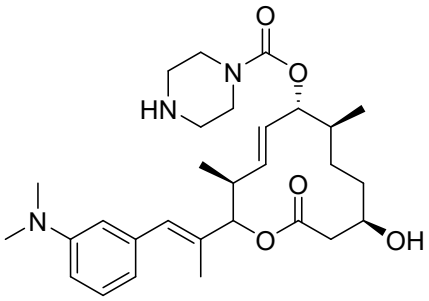
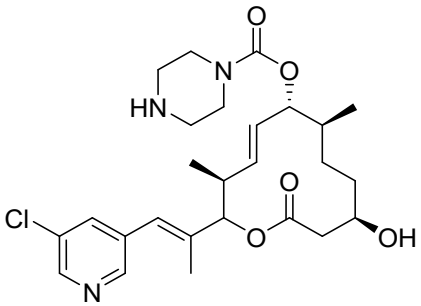
| | | |
|---|---|---|
| | 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[3-(ciclopropilmetil)-2-oxo-1,3-diazinan-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | (m, 2 H) 1.44 - 1.53 (m, 1 H) 1.74 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.89 - 1.99 (m, 1 H) 2.08 - 2.20 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.36 (s a, 4 H) 2.49 - 2.58 (m, 2 H) 2.60 - 2.70 (m, 1 H) 3.29 (d, *J*=6.90 Hz, 2 H) 3.35 - 3.42 (m, 1 H) 3.43 - 3.57 (m, 6 H) 3.63 - 3.78 (m, 3 H) 4.88 (t, *J*=10.10 Hz, 1 H) 5.25 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.39 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.59 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.39 - 6.57 (m, 1 H) 6.70 - 6.86 (m, 1 H) 6.92 - 7.01 (s, 2 H) |
| 81 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-[(2R)-2-hidroxipropanoil]piperazin-1- | LCMS (ESI, m/z), 659.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.19 - 1.31 (m, 2 H) 1.36 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.43 - 1.55 (m, 1 H) 1.73 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (d, J=1.13 Hz, |

| | | |
|---|---|---|
| | il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 3 H) 1.89 - 1.99 (m, 1 H) 2.32 (s, 3 H) 2.39 (s a, 4 H) 2.48 - 2.68 (m, 3 H) 3.20 (t, J=5.14 Hz, 4 H) 3.42 - 3.63 (m, 6 H) 3.68 - 3.95 (m, 3 H) 4.50 (c, J=6.65 Hz, 1 H) 4.88 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.59 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.38 - 6.67 (m, 4 H) |
| 82 |  <br>3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 614.8 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.99 (d a, *J*=4.39 Hz, 3 H) 1.00 (d, *J*=4.27 Hz, 3 H) 1.18 - 1.35 (m, 4 H) 1.42 - 1.50 (m, 3 H) 1.75 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (d, *J*=1.00 Hz, 3 H) 1.90 - 1.99 (m, 1 H) 2.48 - 2.70 (m, 7 H) 2.95 - 3.08 (m, 1 H) 3.10 - 3.18 (m, 4 H) 3.38 (d a, *J*=10.67 Hz, 2 H) 3.67 - 3.78 (m, 2 H) 3.80 - 3.91 (m, 5 H) 4.89 (t a, |

| | | |
|---|---|---|
| | | *J*=9.79 Hz, 1 H) 5.26 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.39 (dd, *J*=15.06, 9.79 Hz, 1 H) 5.60 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 6.43 - 6.55 (m, 4 H) |
| 83 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 602.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.92 (t a, *J*=5.90 Hz, 6 H) 1.05 (d a, *J*=6.53 Hz, 3 H) 1.10 - 1.28 (m, 2 H) 1.45 - 1.56 (m, 1 H) 1.75 - 1.85 (m, 1 H) 1.80 (s, 3 H) 1.83 - 1.93 (m, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.42 - 2.70 (m, 7 H) 2.97 - 3.18 (m, 2 H) 3.40 - 3.70 (m, 8 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 3.84 - 3.97 (m, 1 H) 4.88 (t a, *J*=10.10 Hz, 1 H) 5.26 (d a, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.39 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 5.60 (dd a, *J*=15.12, 9.85 Hz, 1 H) 6.34 - 6.56 (m, 4 H) |

| | | |
|---|---|---|
| 84 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(2-ciclopropil-2-oxoetil)piperazin-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 669.7 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.88 - 0.95 (m, 2 H) 0.98 (d, *J*=6.90 Hz, 3 H) 1.00 (d, *J*=6.90 Hz, 3 H) 1.04 - 1.13 (m, 2 H) 1.21 - 1.31 (m, 2 H) 1.42 - 1.51 (m, 1 H) 1.73 - 1.82 (m, 1 H) 1.83 - 1.87 (m, 3 H) 1.89 - 1.96 (m, 1 H) 2.10 - 2.23 (m, 1 H) 2.28 - 2.48 (m, 7 H) 2.49 - 2.63 (m, 3 H) 2.64 - 2.76 (m, 4 H) 3.15 - 3.29 (m, 4 H) 3.40 (s, 2 H) 3.63 - 3.69 (m, 4 H) 3.69 - 3.81 (m, 1 H) 4.88 (t, *J*=10.10 Hz, 1 H) 5.25 (d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 5.41 (d, *J*=9.79 Hz, 1 H) 5.58 (d, *J*=9.91 Hz, 1 H) 6.42 - 6.59 (m, 4 H) |
| 85 |  | LCMS (ESI, m/z), 707.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.96 - 1.04 (m, 6 H) 1.20 - 1.32 (m, 2 H) 1.40 - 1.54 (m, 1 H) 1.75 - |

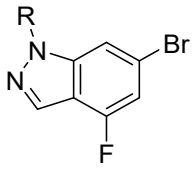
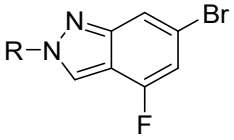
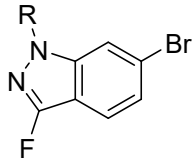
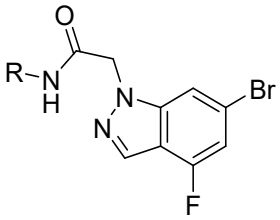
| | | |
|---|---|---|
| | 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-oxo-2-pirazin-2-iletil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 1.84 (m, 1 H) 1.87 (s, 3 H) 1.90 - 1.98 (m, 1H) 2.25 - 2.50 (m, 7 H) 2.52 - 2.70 (m, 3 H) 2.78 - 2.85 (m, 4 H) 3.26 - 3.34 (m, 4 H) 3.49 - 3.75 (m, 5 H) 4.19 (s, 2 H) 4.78 - 4.97 (m, 1 H) 5.26 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.36 – 5.45 (m, 1 H) 5.55 - 5.64 (m, 1 H) 6.45 – 6.57 (m, 4 H) 8.50 - 8.66 (m, 1 H) 8.79 (d, *J*=2.38 Hz, 1 H) 9.25 (d, *J*=1.51 Hz, 1 H) |
| 265 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-(dimetilamino)fenil)prop-1-en-2-il)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo | LCMS (ESI, m/z), 528.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 1.02 (d, *J*=6.78 Hz, 6 H) 1.23 - 1.32 (m, 2 H) 1.45 - 1.59 (m, 1 H) 1.76 - 1.86 (m, 1 H) 1.91 (d, *J*=1.25 Hz, 4 H) 2.50 - 2.73 (m, 9 H) 2.97 (s, 6 H) 3.44 - 3.50 (m, 1 H) 3.65 - 3.80 (m, 5 H) 4.86 - 4.95 (m, 1 H) 5.27 - 5.33 (m, 1 H) 5.36 - 5.45 (m, 1 H) 5.58 - |

| | | |
|---|---|---|
| | | 5.69 (m, 1 H) 6.56 - 6.71 (m, 4 H) 7.22 (t, *J*=7.91 Hz, 1 H). |
| 266 |  <br>piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-(dimetilamino)fenil)prop-1-en-2-il)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo | LCMS (ESI, m/z), 514.4 $[M+H]^+$. |
| 267 |  <br>piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(5-cloropiridin-3-il)prop-1-en-2-il)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo | LCMS (ESI, m/z), 506.3 $[M+H]^+$. |

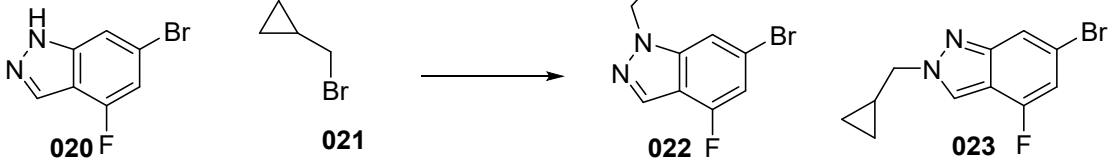
Los **Compuestos 86-166** y **264** (Tabla 5) se prepararon siguiendo los **Procedimientos 11-19.**

Síntesis de intermedios de indazol:

**[00311]** Se usaron los Procedimientos 11 y 12 para sintetizar intermedios de indazol de las siguientes fórmulas generales:

**Procedimiento 11.**




**[00312]** A una solución de 6-bromo-4-fluoro-1H-indazol (**020**, 100mg, 0.465 mmol) en THF (3.0 ml, 0.15 M) se le añadieron carbonato de cesio (303 mg, 0.93 mmol) y (bromometil)ciclopropano (**021**, 126 mg, 0.93 mmol). A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica combinada se concentró y se aplicó a ISCO en un gradiente de Hex al 0-30 %: EtOAc para dar ambos isómeros, 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-1H-indazol (**022**, 62 mg, 0.233 mmol, 50 % de rendimiento) y 6-bromo-2-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-1H-indazol (**023**, 20 mg, 0.078 mmol, 17 % de rendimiento) y se recogieron.

(**022**) LCMS (ESI, m/z), 269.0 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.40-0.50 (m, 2H), 0.57-0.66 (m, 2H), 1.30-1.41 (m, 1H), 1.59 (s, 1H), 4.24 (d, J=6.90 Hz, 2H), 6.96 (dd,

J=9.16, 1.25 Hz, 1H), 7.43 (t, J=1.07 Hz, 1H), 8.04 (d, J=0.75 Hz, 1H).

(**023**) LCMS (ESI, m/z), 269.0 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.45-0.56 (m, 2H), 0.71-0.80 (m, 2H), 1.38-1.60 (m, 1H), 4.29 (d, J=7.15 Hz, 2H), 6.87 (dd, J=9.54, 1.25 Hz, 1H), 7.70 (t, J=1.13 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H).

**Procedimiento 12.**



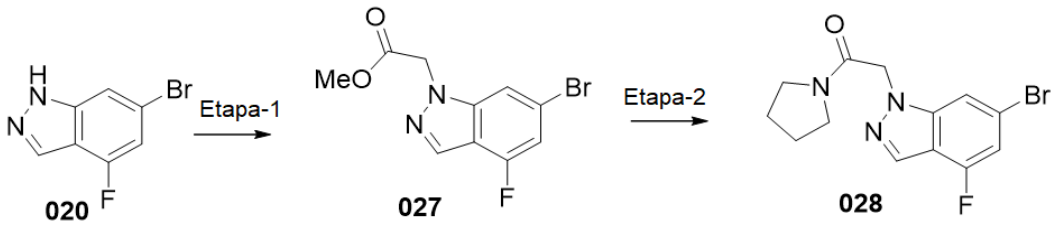

**024** **025** **026**

**[00313]** **Etapa-1:** A una solución de 6-bromo-1H-indazol (**024**, 900 mg, 3.688 mmol) de THF (30 ml, 0.12 M) se le añadió NaH (66%, 221 mg, 5.532 mmol). La solución se agitó durante 30 min y a continuación se añadió (bromometil)ciclopropano (597 mg, 4.426 mmol). La solución resultante se agitó en una atmósfera de $N_2$ durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica combinada se concentró y se aplicó a ISCO en un gradiente de Hex al 0-20 %: EtOAc para dar 1-(ciclopropilmetil)-6-bromo-1H-indazol (**025**, 450 mg, 1.509 mmol, 40.9 % de rendimiento).

**[00314]** Etapa-**2:** A una solución de 1-(ciclopropilmetil)-6-bromo-1H-indazol (**025**, 350 mg, 1.174 mmol) en ACN (1.5 ml, 0.78 M) a temperatura ambiente se le añadieron ácido acético (200 µl, 3.5 mmol) y SELECTFLUOR (832 mg, 2.348 mmol). La solución resultante se agitó en una atmósfera de N2 durante 12 horas a 50 °C. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica combinada

se concentró y se aplicó a ISCO en un gradiente de Hex al 0-30 %: EtOAc para dar 1-(ciclopropilmetil)-3-fluoro-6-bromo-1H-indazol (**026**, 41 mg, 0.130 mmol, 11.05 % de rendimiento). LCMS (ESI, m/z), 269.0 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.33-0.51 (m, 1H), 0.34-0.39 (m, 2H), 0.45-0.51 (m, 1H), 1.14-1.37 (m, 2H), 1.49 (s, 1H), 4.31 (d, J=7.03 Hz, 2H), 7.16-7.17 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.30 (dd, J=8.41, 4.89 Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.26 Hz, 1H).

**Procedimiento 13.**



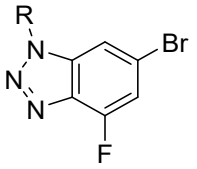
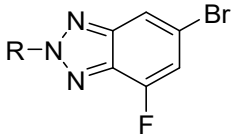
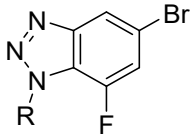
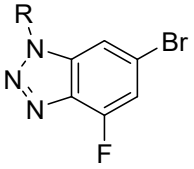

**[00315]** **Etapa-1:** A una solución de 6-bromo-4-fluoro-1H-indazol (**020**, 100 mg, 0.465 mmol) en THF (3.0 ml, 0.15 M) se le añadieron carbonato de cesio (303 mg, 0.93 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (142 mg, 0.93 mmol). A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica combinada se concentró y se aplicó a ISCO en un gradiente de Hex al 0-30 %: EtOAc para dar 2-(6-bromo-4-fluoro-1H-indazol-1-il)acetato de metilo (**027**, 100 mg, 0.349 mmol, 75 % de rendimiento).

**[00316]** **Etapa-2:** A una solución de 2-(6-bromo-4-fluoro-1H-indazol-1-il)acetato de metilo (**027**, 13 mg, 0.045 mmol) en diclorometano (0.3 ml, 0.15 M) a temperatura ambiente se le añadió pirrolidina (32.2 mg, 0.453 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS sugirió una conversión completa de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica

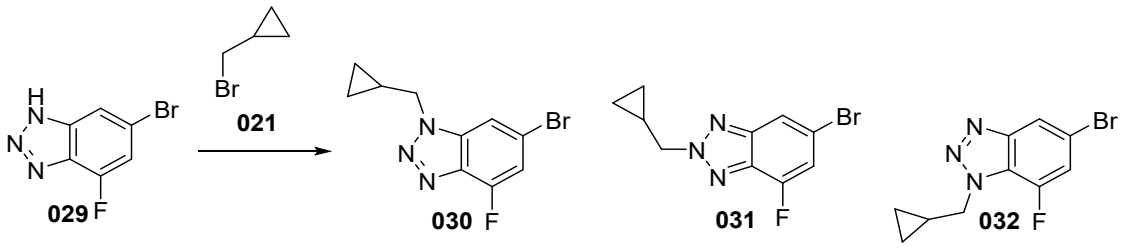
combinada se concentró y se aplicó a ISCO en un gradiente de Hex al 0-30 %: EtOAc para dar 2-(6-bromo-4-fluoro-1H-indazol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona (**028**, 10 mg, 0.031 mmol, 67.7 % de rendimiento).

Síntesis de intermedios de benzotriazol:

**[00317]** Se usaron los Procedimientos 14 y 15 para sintetizar intermedios de benzotriazol de las siguientes fórmulas generales:


, 
, 
, y 
.

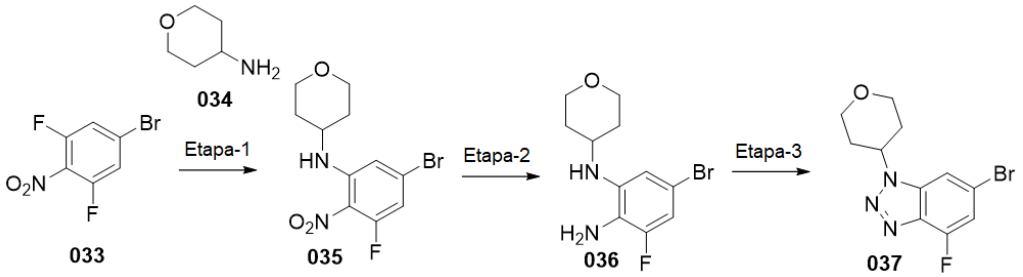
**Procedimiento 14.**




**[00318]** A una solución de 6-bromo-4-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (**029**, 100 mg, 0.463 mmol) en THF (3.0 ml, 0.15 M) se le añadieron carbonato de cesio (303 mg, 0.93 mmol) y (bromometil)ciclopropano (**021**, 187 mg, 0.93 mmol). A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica combinada se concentró y se aplicó a ISCO en un gradiente de Hex al 0-30 %: EtOAc para dar 5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-7-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (**030**, 40 mg, 0.148 mmol, 32 % de rendimiento), 6-bromo-2-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (**031**, 20 mg, 0.074 mmol, 16 % de rendimiento) y 6-bromo-1-

(ciclopropilmetil)-4-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (**032**, 16 mg, 0.059 mmol, 12 % de rendimiento). (**030**) LCMS (ESI, m/z), 270.0 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.38-0.61 (m, 4H), 1.31-1.45 (m, 1H), 4.53 (d, *J*=7.28 Hz, 2H), 7.18-7.27 (m, 1H), 7.95 (d, *J*=1.38 Hz, 1H). (**031**) LCMS (ESI, m/z), 270.0 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.40-0.51 (m, 2H), 0.55-0.67 (m, 2H), 1.48 (quint, *J*=7.72, 7.72, 7.72, 7.72, 4.77, 4.77 Hz, 1H), 4.49 (d, *J*=7.40 Hz, 2H), 7.08 (dd, *J*=9.54, 1.38 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=1.38 Hz, 1H). (**032**) LCMS (ESI, m/z), 270.0 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.45-0.57 (m, 2H), 0.64-0.76 (m, 2H), 1.35-1.46 (m, 1H), 4.49 (d, *J*=7.15 Hz, 2H), 7.19 (dd, *J*=9.22, 1.32 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=1.38 Hz, 1H).

**Procedimiento 15.**




**[00319]** Etapa-**1**: A una solución de 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenceno (**033**, 500 mg, 2.101 mmol) en THF (10 ml, 0.2 M) a ta se le añadieron tetrahidro-2H-piran-4-amina (**034**, 202 mg, 1.996 mmol) y trietilamina (0.359 ml, 2.521 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y se aplicó a ISCO en un gradiente de Hex al 0-20 %:EtOAc para dar N-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)tetrahidro-2H-piran-4-amina (**035**, 540 mg, 1.692 mmol, 81 % de rendimiento).

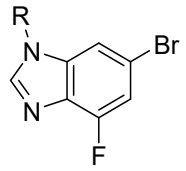
**[00320]** **Etapa-2**: A una solución de N-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)tetrahidro-2H-piran-4-amina (**035**, 80 mg, 0.251 mmol) en HCl (1M) MeOH (2.5 ml) se le añadió hierro (280 mg, 5.014 mmol). En una atmósfera de N2, la

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por LCMS sugirió una conversión completa de la reacción. Se filtró a través de un lecho de gel de sílice, después el disolvente se evaporó. La mezcla de reacción se redisolvió en EtOAc (50 ml) y se filtró de nuevo a través de un lecho de gel de sílice. El producto en bruto 5-bromo-3-fluoro-N1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benceno-1,2-diamina (**036**, 60 mg, 0.208 mmol, 83 % de rendimiento) se usó directamente para la siguiente etapa.

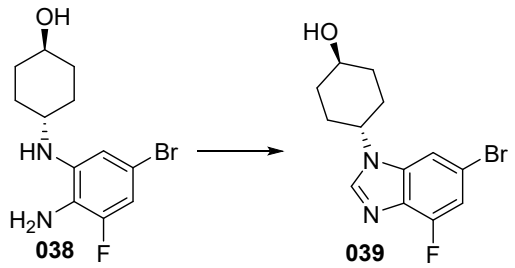
**[00321]** Etapa**-3:** A una solución de 5-bromo-3-fluoro-N1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benceno-1,2-diamina (**036**, 60 mg, 0.208 mmol) en ácido acético (1 ml, 0.2 M) a temperatura ambiente se le añadió nitrito de sodio (35.8 mg, 0.519 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. El análisis por LC/MS sugirió la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se sometió al vacío, se resuspendió en EtOAc (50 ml) y a continuación se lavó con salmuera. La mezcla de reacción se concentró y se aplicó a ISCO en un gradiente de Hex al 0-40 %: EtOAc para dar 6-bromo-4-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (**037**, 42 mg, 0.140 mmol, 67.4 % de rendimiento). LCMS (ESI, m/z), 300.3 $[M+H]^+$. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.06-2.13 (m, 2H), 2.42 (cd, *J*=12.09, 4.39 Hz, 2H), 3.57 (td, *J*=11.92, 2.01 Hz, 2H), 4.06-4.16 (m, 2H), 4.97 (tt, *J*=11.50, 4.19 Hz, 1H), 7.19-7.27 (m, 1H), 7.96 (d, *J*=1.38 Hz, 1H).

Síntesis de intermedios de bencimidazol:

**[00322]** Se usó el Procedimiento 16 para sintetizar intermedios de benzotriazol de la siguiente fórmula general:



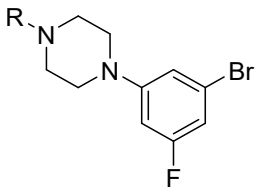
**Procedimiento 16.**



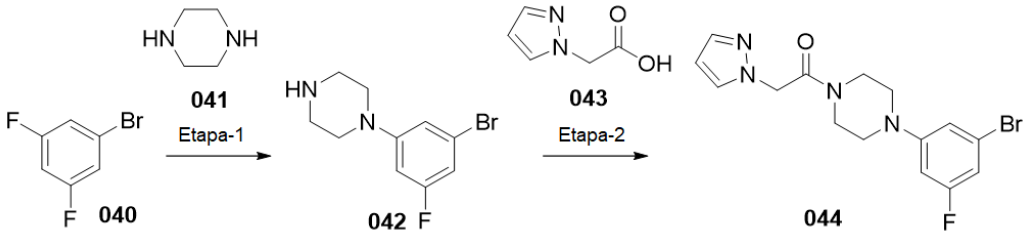
**[00323]** A una solución de (1r,4r)-4-((2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)amino)ciclohexanol (**038**, 100 mg, 0.33 mmol) en ácido fórmico (3 ml, 0.11 M) a temperatura ambiente se le añadieron unas pocas gotas de HCl concentrado. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. El análisis por LC/MS sugirió la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se sometió al vacío, se resuspendió en EtOAc (50 ml) y a continuación se lavó con salmuera. La mezcla de reacción se concentró y se aplicó a ISCO en un gradiente de DCM al 0-10 %: MeOH para dar (1r,4r)-4-(6-bromo-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)ciclohexanol (**039**, 80 mg, 0.256 mmol, 79 % de rendimiento). LCMS (ESI, m/z), 313.3 $[M+H]^+$. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.55-1.67 (m, 2H), 1.84-1.99 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 4H), 3.84 (tt, *J*=10.89, 4.05 Hz, 1H), 4.10-4.22 (m, 1H), 7.15 (dd, *J*=9.66, 1.51 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=1.51 Hz, 1H).

Síntesis de intermedios de fenilpiperazina:

**[00324]** Se usó el Procedimiento 17 para sintetizar los intermedios de fenilpiperazina de la siguiente fórmula general:



**Procedimiento 17.**

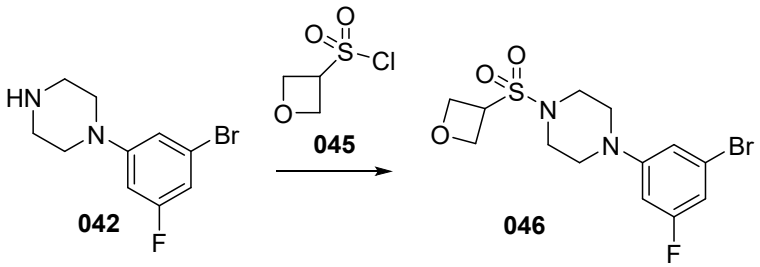



**[00325] Etapa-1:** A una solución de 1-bromo-3,5-difluorobenceno (**040**, 218 mg, 1.13 mmol) en DMSO (5.0 ml, 0.23 M) se le añadieron $K_2CO_3$ (187 mg, 1.356 mmol) y piperazina (**041**, 146 mg, 1.694 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C en un tubo sellado durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (200 ml), a continuación se lavó con salmuera y se secó con $Na_2SO_4$. La capa orgánica se concentró y se aplicó a ISCO en un gradiente de DCM al 0-30 %: MeOH para dar 1-(3-bromo-5-fluorofenil)piperazina (**042**, 234 mg, 0.903 mmol, 80 % de rendimiento).

**[00326] Etapa-2:** A una solución de 1-(3-bromo-5-fluorofenil)piperazina (**042**, 45 mg, 0.174 mmol) y ácido 2-(1H-pirazol-1-il)acético (**043**, 32.9 mg, 0.26 mmol) en DMSO (1 ml, 0.17 M) a temperatura ambiente se le añadieron HBTU (231 mg, 0.608 mmol) y TEA (0.087 ml, 0.608 mmol). La reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica combinada se concentró y se aplicó a ISCO en un gradiente de DCM al 0-10 %:MeOH para dar 1-(4-(3-bromo-5-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona (**044**, 60 mg, 0.163 mmol, 94 % de rendimiento). LCMS (ESI,

m/z), 367.0 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.80 (s, 2H), 3.08-3.21 (m, 4H), 3.64-3.80 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 6.27-6.40 (m, 1H), 6.43-6.540 (m, 1H), 6.69-6.82 (m, 2H), 7.45-7.63 (m, 2H).

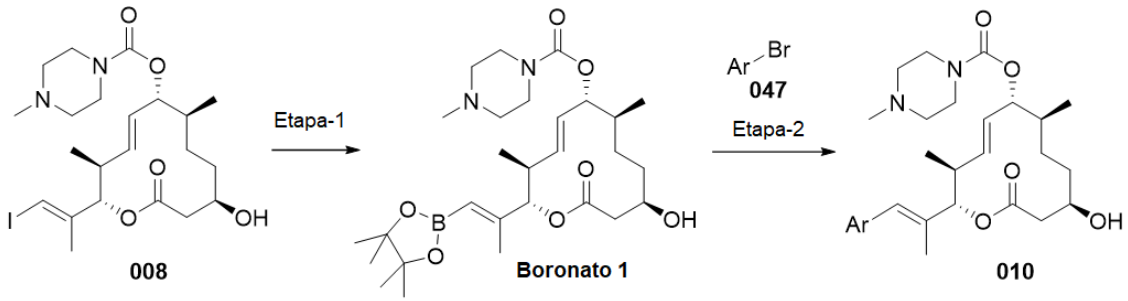
**Procedimiento 18.**




**[00327]** A una solución de 1-(3-bromo-5-fluorofenil)piperazina (**042**, 40 mg, 0.154 mmol) en DCM (1.5 ml, 0.1 mmol) a temperatura ambiente se le añadieron TEA (31.2 mg, 0.309 mmol) y cloruro de andoxetan-3-sulfonilo (**045**, 25 mg, 0.15 mmol) y se agitó durante 5 min. Después, se añadió DMAP (0.943 mg, 7.718 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó en DCM (50 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica combinada se concentró y se aplicó a ISCO en un gradiente de Hex al 0-100 %: EtOAc para dar 1-(3-bromo-5-fluorofenil)-4-(oxetan-3-ilsulfonil)piperazina (**046**, 40 mg, 0.11 mmol, 68.3 % de rendimiento).

Síntesis de productos de acoplamiento de boronato:

**Procedimiento 19.**

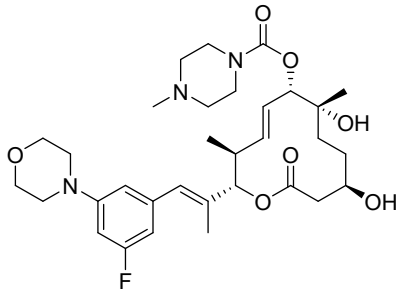


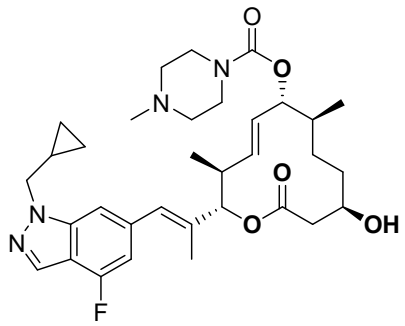
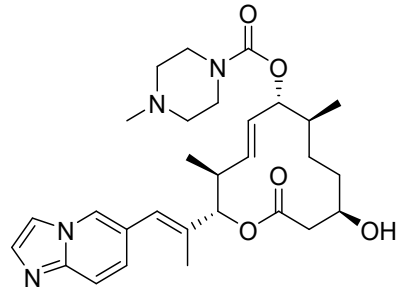
**[00328]** **Etapa-1:** A una solución de 4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-hidroxi-2-((E)-1-yodoprop-1-en-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo (**008**, 500 mg, 0.936 mmol) en DMSO (9.0 ml, 0.1 M) se le añadieron Pd(0) (108 mg, 0.094 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (475 mg, 1.871 mmol) y acetato de potasio (184 mg, 1.871 mmol). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con $N_2$, antes de calentarse hasta 80 °C y se agitó durante 30 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió $H_2O$ (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla de reacción en bruto se aplicó a ISCO en DCM al 0-10 %:MeOH para dar 4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-((E)-1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-en-2-il)oxaciclododec-4-en-6-ilo (**Boronato 1**, 360 mg, 0.674 mmol, 72.0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillento. LCMS (ESI, m/z), 536.4 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.87-1.08 (m, 6H), 1.19-1.35 (m, 3H), 1.28 (s, 12H), 1.42-1.55 (m, 1H), 1.73-1.85 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.35-2.49 (m, 5H), 2.50-2.65 (m, 2H), 3.39-3.58 (m, 4H), 3.66-3.77 (m, 1H), 4.87 (t, $J$ = 10.10 Hz, 1H), 5.14 (d, $J$ = 10.54 Hz, 1H), 5.33-5.47 (m, 2H), 5.56 (dd, $J$ = 15.00, 9.98 Hz, 1H).

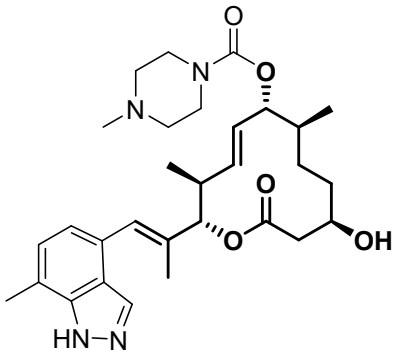
**[00329]** **Etapa-2:** A una solución de 4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-((E)-1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-en-2-il)oxaciclododec-4-en-6-ilo (**Boronato 1**, 15 mg, 0.029 mmol) y bromuro de arilo (**047**, 0.035 mmol) se le añadieron óxido de plata (19 mg, 0.086

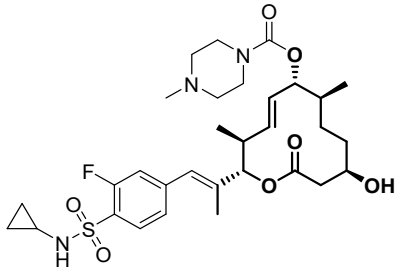
mmol) y Pd(0) (3.3 mg, 0.003 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 5 h. El análisis por LCMS sugirió la conversión completa del boronato. La mezcla se enfrió, se filtró a través de un lecho corto de celite, y se concentró. La mezcla de reacción en bruto se aplicó a ISCO en DCM al 0-10 %:MeOH para dar el producto **010**.

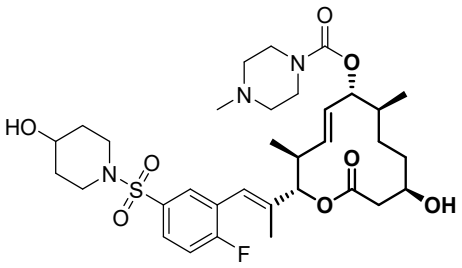
**Tabla 5. Caracterización de los Compuestos 86-166 y 264**

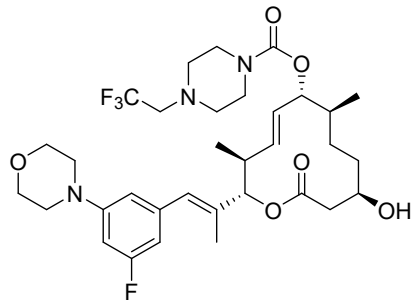
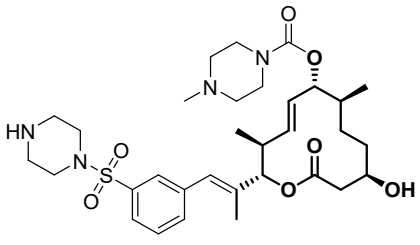
| **Ej.** | **Estructura y nombre químico IUPAC** | **Caracterización** |
|---|---|---|
| 86 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 604.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 1.00 (d a, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.09 - 1.21 (m, 2 H) 1.26 (s a, 3 H) 1.40 - 1.48 (m, 1 H) 1.76 - 1.80 (m, 1 H) 1.87 (s, 3 H) 2.49 - 2.74 (m, 3 H) 2.82 (s, 3 H) 2.97 - 3.08 (m, 4 H) 3.12 - 3.21 (m, 4 H) 3.75 - 3.82 (m, 1 H) 3.83 - 3.91 (m, 8 H) 5.01 - 5.06 (m, 1 H) 5.27 - 5.31(m, 1 H) 5.35 (d, *J*=10.29 Hz, 1 H) 5.65 - 5.75 (m, 1 H) 6.44 - 6.62 (m, 3 H) 6.66 - 6.75 (m, 1 H) |

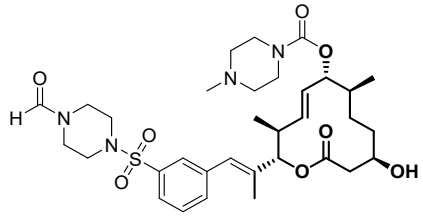
| | | |
|---|---|---|
| 87 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(ciclopropilmetil)-4-fluoroindazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 597.7 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.41-0.62 (m, 2H), 0.68-0.91 (m, 2H), 1.03 (d, *J* = 6.78 Hz, 6H), 1.19-1.39 (m, 3H), 1.39-1.87 (m, 4H), 1.93-2.00 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 2.33-2.42 (m, 3H), 2.42-2.55 (m, 3H), 2.55-2.75 (m, 3H), 3.35-3.50 (m, 1H), 3.50-3.65 (m, 4H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.71-3.82 (m, 1H), 4.23-4.38 (m, 2H), 4.92 (t, *J* = 10.10 Hz, 1H), 5.30-5.36 (m, 1H), 5.38-5.48 (m, 1H), 5.64 (dd, *J* = 15.00, 9.98 Hz, 1H), 6.61-6.68 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 8.10 (s, 1H) |
| 88 |  | LCMS (ESI, m/z), 525.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.97-1.07 (m, 6H), 1.20-1.35 (m, 3H), 1.45-1.59 (m, 1H), |

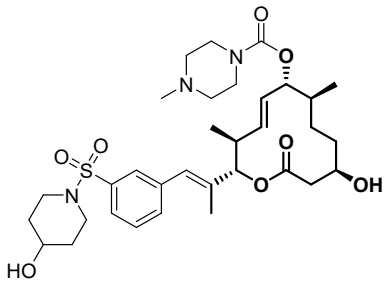
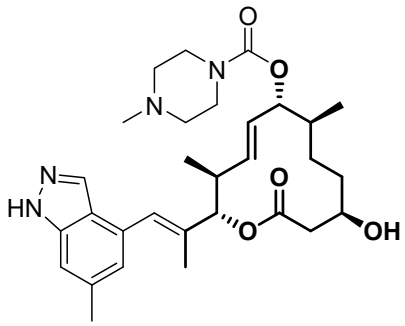
| | | |
|---|---|---|
| | 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilprop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 1.92 (d, *J* = 1.13 Hz, 5H), 2.29-2.35 (m, 3H), 2.35-2.48 (m, 4H), 2.52-2.72 (m, 3H), 3.41-3.61 (m, 4H), 3.69-3.81 (m, 3H), 4.91 (t, *J* = 10.10 Hz, 1H), 5.23-5.38 (m, 1H), 5.43 (dd, *J* = 15.00, 9.73 Hz, 1H), 5.62 (dd, *J* = 14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.14 (dd, *J* = 9.35, 1.57 Hz, 1H), 7.49-7.73 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H), 8.07 (s, 1H) |
| 89 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(7-metil-1H-indazol-4-il)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4- | LCMS (ESI, m/z), 539.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.89-1.05 (m, 6H), 1.10-1.29 (m, 5H), 1.34-1.54 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 4H), 1.82-1.91 (m, 1H), 2.25-2.42 (m, 3H), 2.42-2.63 (m, 10H), 3.51 (s a, 6H), 3.57-3.76 (m, 3H), 4.84 (t, *J*=10.10 Hz, |

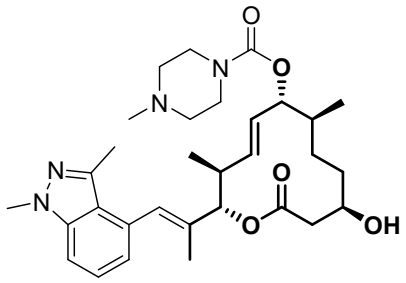
| | | |
|---|---|---|
| | en-6-ilo] | 1H), 5.29-5.39 (m, 3H), 5.57 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.92 (d, *J*=7.15 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=7.15 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.20 (s a, 1H) |
| 90 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-(ciclopropilsulfamoil)-3-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 622.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.57-0.66 (m, 2H), 0.66-0.73 (m, 2H), 0.97-1.07 (m, 6H), 1.20-1.38 (m, 2H), 1.47-1.58 (m, 1H), 1.76-1.87 (m, 1H), 1.87-2.02 (m, 3H), 2.25-2.32 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.42-2.93 (m, 8H), 3.45-3.66 (m, 4H), 3.66-3.79 (m, 1H), 4.90 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.15 (s a, 1H), 5.29 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.12-7.22 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, |

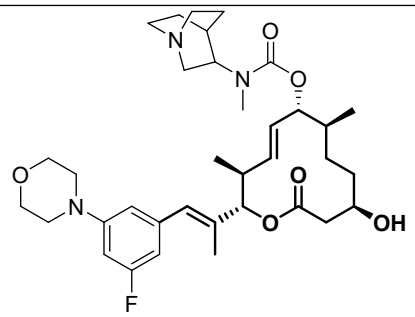
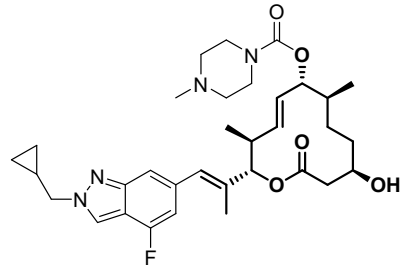
| | | |
|---|---|---|
| | | 1H), 7.92 (t, *J*=7.84 Hz, 1H), 8.24-8.30 (m, 1H) |
| 91 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[2-fluoro-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 666.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.87-1.00 (m, 6H), 1.13-1.27 (m, 4H), 1.31-1.49 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 2H), 1.66-1.80 (m, 3H), 1.81-1.93 (m, 3H), 2.23-2.32 (s, 3H), 2.32-2.44 (m, 3H), 2.44-2.55 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.81-2.92 (m, 2H), 3.16-3.28 (m, 2H), 3.46 (s a, 4H), 3.56-3.70 (m, 2H), 3.71-3.81 (m, 1H), 4.77-4.86 (m, 1H), 5.22-5.28 (m, 1H), 5.29-5.41 (m, 1H), 5.48-5.57 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.60 (m, 2H) |

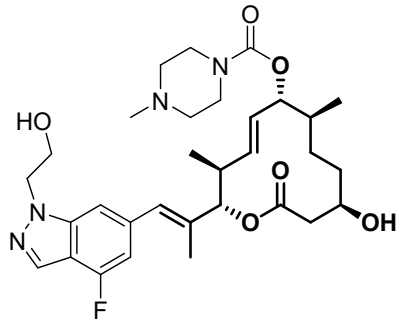
| | | |
|---|---|---|
| 92 |  <br>4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 656.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.96-1.06 (m, 6H), 1.18-1.36 (m, 2H), 1.45-1.71 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.50-2.72 (m, 6H), 2.95-3.07 (m, 2H), 3.13-3.24 (m, 4H), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.45-3.61 (m, 3H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.82-3.91 (m, 4H), 4.86-4.95 (m, 1H), 5.24-5.31 (m, 1H), 5.37-5.47 (m, 1H), 5.56-5.67 (m, 1H), 5.58-5.62 (m, 1H), 5.62-5.62 (m, 1H), 5.62-5.62 (m, 1H), 6.46-6.57 (m, 4H) |
| 93 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10- | LCMS (ESI, m/z), 633.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.89-0.99 (m, 6H), 1.09-1.30 (m, 6H), 1.66-1.93 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.35-2.63 (m, 7H), 2.83- |

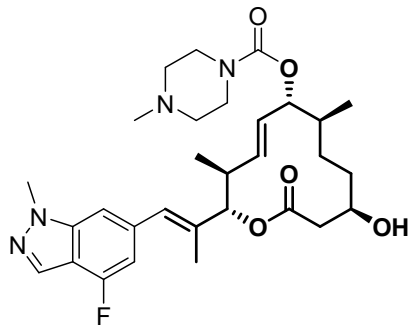
| | | |
|---|---|---|
| | hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-(3-piperazin-1-ilsulfonilfenil)prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 3.07 (m, 6H), 3.19-3.29 (m, 1H), 3.37-3.73 (m, 6H), 4.77-4.86 (m, 1H), 5.17-5.25 (m, 1H), 5.29-5.39 (m, 1H), 5.47-5.59 (m, 1H), 6.50-6.58 (m, 1H), 7.38-7.61 (m, 4H) |
| 94 |  4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4-formilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 661.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.89-0.99 (m, 6H), 1.12-1.28 (m, 4H), 1.38-1.48 (m, 1H), 1.66-1.78 (m, 2H), 1.81 (d, *J*=1.25 Hz, 3H), 1.84-1.93 (m, 1H), 2.24-2.63 (m, 9H), 2.91-3.05 (m, 4H), 3.37-3.62 (m, 7H), 3.63-3.73 (m, 1H), 4.78-4.86 (m, 1H), 5.18-5.25 (m, 1H), 5.29-5.39 (m, 1H), 5.48-5.59 (m, 1H), 6.51-6.56 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.89-7.94 (m, 1H) |

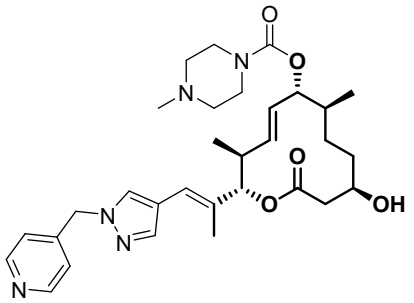
| | | |
|---|---|---|
| 95 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 648.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.98-1.07 (m, 6H), 1.22-1.35 (m, 2H), 1.46-1.57 (m, 1H), 1.60-1.73 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.86-2.01 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.47-2.73 (m, 7H), 2.84-2.99 (m, 2H), 3.27-3.47 (m, 3H), 3.50-3.86 (m, 7H), 4.86-4.95 (m, 1H), 5.27-5.34 (m, 1H), 5.38-5.47 (m, 1H), 5.57-5.67 (m, 1H), 6.61-6.66 (m, 1H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.63-7.69 (m, 2H) |
| 96 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(6- | LCMS (ESI, m/z), 539.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CD_3OD$) ä 0.98-1.08 (m, 7H), 1.30-1.49 (m, 4H), 1.62-1.70 (m, 2H), 1.82-1.89 (m, 3H), 1.91-2.01 (m, 1H), 2.29-2.35 (m, 3H), 2.38-2.53 (m, 6H), 2.53-2.58 (m, 3H), |

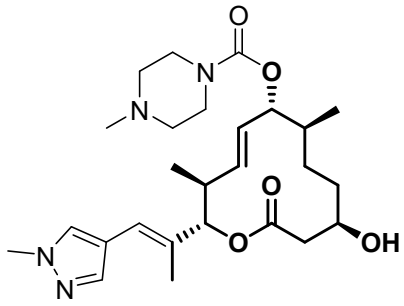
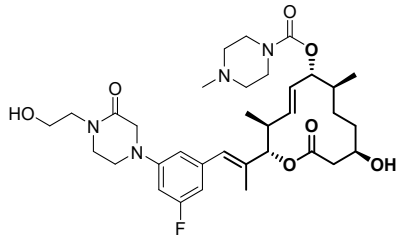
| | | |
|---|---|---|
| | metil-1H-indazol-4-il)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 2.58-2.75 (m, 2H), 3.42-3.57 (m, 5H), 3.76-3.88 (m, 1H), 5.22-5.30 (m, 1H), 5.44-5.66 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.94-7.02 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.97 (s, 1H) |
| 97 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(1,3-dimetilindazol-4-il)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 553.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 1.04 (d, *J*=6.78 Hz, 3H), 1.06-1.13 (m, 3H), 1.25-1.33 (m, 2H), 1.50-1.61 (m, 1H), 1.73-1.89 (m, 4H), 1.90-2.02 (m, 1H), 2.33-2.38 (m, 3H), 2.38-2.50 (m, 4H), 2.56-2.71 (m, 7H), 3.44-3.65 (m, 4H), 3.73-3.81 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.88-4.96 (m, 1H), 5.37-5.50 (m, 2H), 5.61-5.70 (m, 1H), 6.87-6.93 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H) |

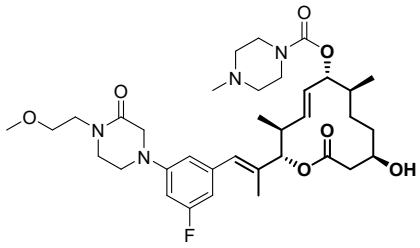
| | | |
|---|---|---|
| 98 |  <br>N-(1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-il)-N-metilcarbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 628.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CD_3OD$) ä 0.86-0.96 (m, 1H), 0.96-1.02 (m, 3H), 1.02-1.08 (m, 3H), 1.24-1.46 (m, 6H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.85-1.93 (m, 3H), 1.96-2.08 (m, 3H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.60-2.73 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.14-3.20 (m, 3H), 3.20-3.31 (m, 3H), 3.44-3.58 (m, 2H), 3.58-3.72 (m, 1H), 3.80-3.87 (m, 4H), 4.20-4.32 (m, 1H), 5.16 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.56 (d, *J*=8.78 Hz, 2H), 6.49-6.66 (m, 3H), 8.42-8.69 (m, 2H) |
| 99 |  | LCMS (ESI, m/z), 597.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.28-0.40 (m, 2H), 0.47-0.67 (m, 2H), 0.67-0.91 (m, 2H), |

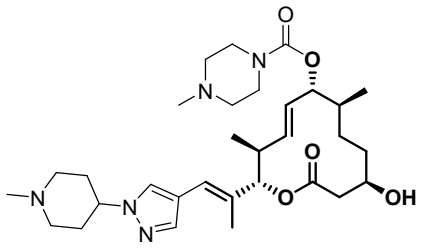
| | | |
|---|---|---|
| | 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[2-(ciclopropilmetil)-4-fluoroindazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 0.68-0.73 (m, 1H), 0.95 (t, *J*=6.84 Hz, 6H), 1.09-1.33 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.36-2.45 (m, 3H), 2.45-2.67 (m, 4H), 2.67-2.99 (m, 4H), 3.51-3.60 (m, 4H), 3.65 (m, 1H), 4.17 (d, *J*=6.90 Hz, 2H), 4.82 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.19-5.29 (m, 1H), 5.34 (dd, *J*=15.00, 9.72 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.60-6.68 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=0.75 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H) |
| 100 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato | LCMS (ESI, m/z), 597.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.73-0.87 (m, 1H), 0.87-0.97 (m, 6H), 1.11-1.26 (m, 1H), 1.26-1.35 (m, 1H), 1.37-1.50 (m, 1H), 1.67-1.78 (m, 2H), |

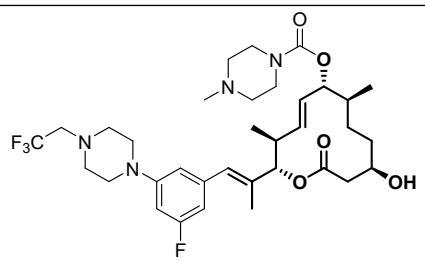
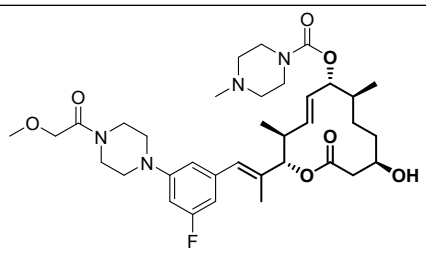
| | | |
|---|---|---|
| | de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-(2-hidroxietil)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 1.80-1.91 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.37-2.64 (m, 6H), 3.38-3.60 (m, 4H), 3.61-3.77 (m, 1H), 4.01-4.09 (m, 2H), 4.35-4.42 (m, 2H), 4.82 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.23 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J*=15.00, 9.73 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.68 (d, *J*=10.79 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 7.97-8.02 (m, 1H) |
| 101 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-fluoro-1-metilindazol-6-il)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 557.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.85-0.99 (m, 6H), 1.09-1.30 (m, 2H), 1.44 (dd a, *J*=13.30, 9.66 Hz, 2H), 1.57-1.79 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 4H), 2.21-2.30 (m, 3H), 2.33 (s a, 1H), 2.42-2.61 (m, 2H), 3.16-3.57 (m, 6H), 3.60-3.72 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.82 (t, |

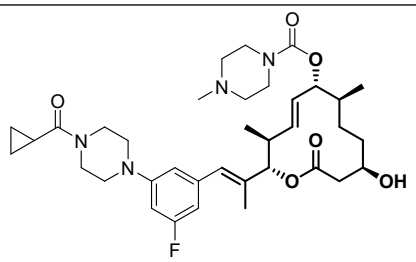
| | | |
|---|---|---|
| | | *J*=10.10 Hz, 1H), 5.24 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J*=15.00, 9.72 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1H), 6.60-6.69 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.93 (s, 1H) |
| 102 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-[1-(piridin-4-ilmetil)pirazol-4-il]prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 566.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.77-0.97 (m, 6H), 1.07-1.28 (m, 3H), 1.32-1.55 (m, 1H), 1.66-1.78 (m, 1H), 1.78-1.82 (m, 3H), 1.82-1.91 (m, 1H), 2.19-2.27 (m, 3H), 2.27-2.39 (m, 4H), 2.36-2.56 (m, 2H), 3.18-3.55 (m, 5H), 3.64 (s a, 1H), 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.13-5.21 (m, 1H), 5.21-5.27 (m, 2H), 5.27-5.38 (m, 1H), 5.45-5.58 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.93-7.02 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.47-8.53 |

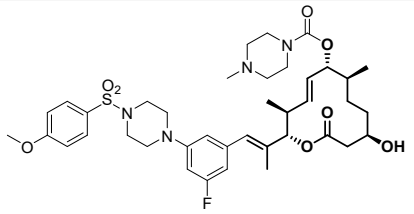
| | | |
|---|---|---|
| | | (m, 2H) |
| 103 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(1-metilpirazol-4-il)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 489.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.78-0.90 (m, 3H), 0.93 (d, *J*=6.90 Hz, 3H), 1.09-1.29 (m, 2H), 1.35-1.77 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.82-1.93 (m, 3H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.37-2.57 (m, 7H), 3.34 (d a, *J*=5.27 Hz, 1H), 3.46-3.54 (m, 3H), 3.54-3.72 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.14-5.23 (m, 1H), 5.31 (dd, *J*=15.00, 9.73 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.46 (s, 1H) |
| 104 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato | LCMS (ESI, m/z), 645.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.92-1.01 (m, 6H), 1.11-1.17 (m, 2H), 1.22-1.42 (m, 2H), 1.60 (s a, 2H), |

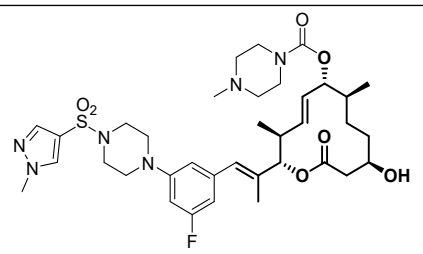
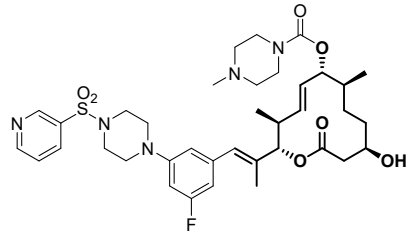
| | | |
|---|---|---|
| | de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietil)-3-oxopiperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 1.81-1.86 (m, 3H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.33-2.48 (m, 4H), 2.50-2.65 (m, 2H), 3.25-3.31 (m, 3H), 3.48 (dd a, *J*=6.59, 4.08 Hz, 2H), 3.52-3.62 (m, 6H), 3.73-3.80 (m, 1H), 3.80-3.85 (m, 2H), 4.74-4.79 (m, 1H), 5.06-5.15 (m, 1H), 5.48 (dd, *J*=15.12, 9.10 Hz, 2H), 6.45-6.58 (m, 4H) |
| 105 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-metoxietil)-3-oxopiperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 658.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-d6) ä 0.00 (dd, *J*=9.54, 6.78 Hz, 6H), 0.25-0.45 (m, 3H), 0.65 (s a, 2H), 0.89 (d, *J*=1.25 Hz, 4H), 1.31 (s, 3H), 1.36-1.52 (m, 5H), 1.58-1.71 (m, 4H), 2.44-2.70 (m, 11H), 2.71-2.77 (m, 2H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 2H), 3.79-3.87 (m, 1H), 4.09-4.19 |

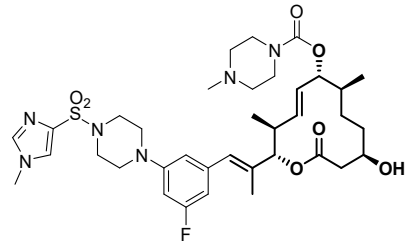
| | | |
|---|---|---|
| | | (m, 1H), 4.45-4.61 (m, 2H), 5.47-5.66 (m, 4H) |
| 106 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[1-(1-metilpiperidin-4-il)pirazol-4-il]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 572.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.78-0.90 (m, 3H), 0.93 (d, *J*=6.78 Hz, 3H), 1.08-1.27 (m, 2H), 1.42 (ddd, *J*=13.87, 9.85, 3.89 Hz, 1H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.82-1.91 (m, 2H), 1.92-2.13 (m, 6H), 2.19-2.33 (m, 8H), 2.34-2.57 (m, 4H), 2.91 (d a, *J*=11.54 Hz, 2H), 3.41 (s a, 4H), 3.49-3.68 (m, 2H), 4.05 (tt, *J*=11.26, 4.11 Hz, 1H), 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.17 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (s, 1H) |

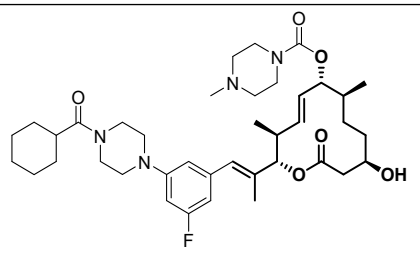
| | | |
|---|---|---|
| 107 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 669.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.84-0.94 (m, 6H), 1.44-1.68 (m, 3H), 1.68-2.01 (m, 6H), 2.31-2.37 (m, 3H), 2.37-2.48 (m, 4H), 2.51-2.71 (m, 3H), 2.77-2.90 (m, 4H), 3.05 (d, *J*=9.54 Hz, 2H), 3.17-3.29 (m, 4H), 3.46-3.62 (m, 5H), 3.70-3.80 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 5.24-5.30 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.57-5.65 (m, 1H), 6.47-6.56 (m, 3H) |
| 108 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 659.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 1.02 (dd, *J*=8.53, 6.90 Hz, 6H), 1.42-1.60 (m, 1H), 1.76-1.87 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 3H), 2.42 (s a, 4H), 2.48-2.68 (m, 4H), 3.12-3.28 (m, 4H), 3.42-3.47 (m, |

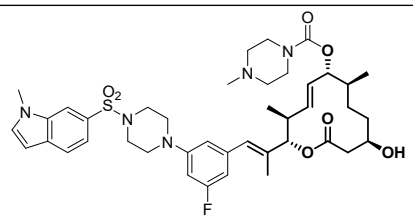
| | | |
|---|---|---|
| | | 4H), 3.47-3.59 (m, 4H), 3.59-3.71 (m, 2H), 3.71-3.84 (m, 3H), 4.15-4.19 (m, 2H), 4.90 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J*=15.00, 9.73 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.48-6.59 (m, 4H) |
| 109 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 655.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.79-0.92 (m, 2H), 0.94-1.08 (m, 8H), 1.42-1.65 (m, 1H), 1.72-1.86 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.90-2.01 (m, 1H), 2.31-2.37 (m, 3H), 2.37-2.48 (m, 4H), 2.52-2.71 (m, 4H), 3.10-3.33 (m, 5H), 3.53 (s a, 4H), 3.70-3.89 (m, 5H), 4.90 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, |

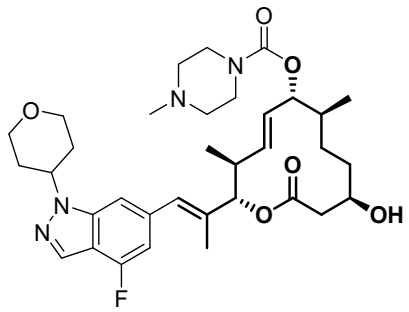
| | | |
|---|---|---|
| | | 1H), 5.61 (dd, *J*=15.06, 9.91 Hz, 1H), 6.49-6.57 (m, 4H) |
| 110 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(4-metoxifenil)sulfonilpiperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 757.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.94-1.07 (m, 6H), 1.40-1.58 (m, 1H), 1.76-1.88 (m, 4H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.32-2.37 (m, 3H), 2.37-2.48 (m, 5H), 2.50-2.70 (m, 4H), 3.10-3.21 (m, 4H), 3.21-3.32 (m, 4H), 3.40-3.64 (m, 4H), 3.63-3.89 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.89 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.25 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.37-5.46 (m, 1H), 5.60 (dd, *J*=15.06, 9.91 Hz, 1H), 6.42-6.54 (m, 4H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.72-7.77 (m, 2H) |

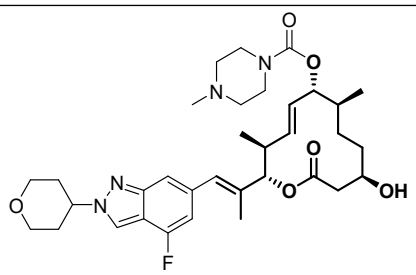
| | | |
|---|---|---|
| 111 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(1-metilpirazol-4-il)sulfonilpiperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 757.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.88-1.00 (m, 6H), 1.41 (d a, *J*=9.41 Hz, 2H), 1.78 (d, *J*=1.13 Hz, 4H), 1.80-1.89 (m, 2H), 2.25-2.31 (m, 3H), 2.33-2.43 (m, 3H), 2.43-2.63 (m, 4H), 2.99-3.15 (m, 4H), 3.16-3.30 (m, 4H), 3.40-3.58 (m, 4H), 3.61-3.78 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.17 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.34-6.49 (m, 4H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H) |
| 112 |  | LCMS (ESI, m/z), 737.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.95-1.07 (m, 6H), 1.42-1.56 (m, 1H), 1.74-1.88 (m, 5H), |

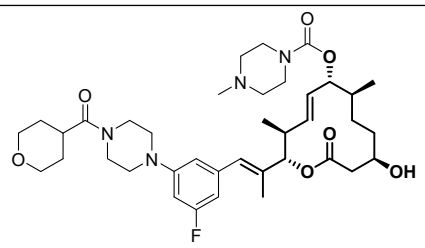
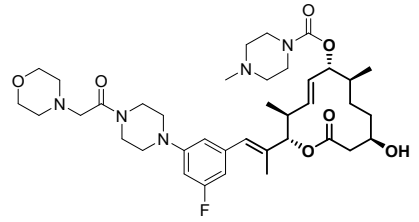
| | | |
|---|---|---|
| | 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(4-piridin-3-ilsulfonilpiperazin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 1.88-1.99 (m, 2H), 2.32-2.38 (m, 3H), 2.38-2.49 (m, 4H), 2.49-2.70 (m, 4H), 3.26 (dd a, *J*=17.07, 5.52 Hz, 8H), 3.46-3.63 (m, 4H), 3.70-3.86 (m, 1H), 4.90 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.25 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.41 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.60 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.43-6.57 (m, 4H), 7.54 (ddd, *J*=8.00, 4.86, 0.69 Hz, 1H), 8.10 (dt, *J*=8.03, 2.01 Hz, 1H), 8.88 (dd, *J*=4.83, 1.44 Hz, 1H), 9.03-9.06 (m, 1H) |
| 113 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(1- | LCMS (ESI, m/z), 757.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 1.01 (dd, *J*=11.54, 6.78 Hz, 6H), 1.44-1.58 (m, 1H), 1.74-1.90 (m, 4H), 1.90-2.02 (m, 3H), 2.33-2.39 (m, 3H), 2.39- |

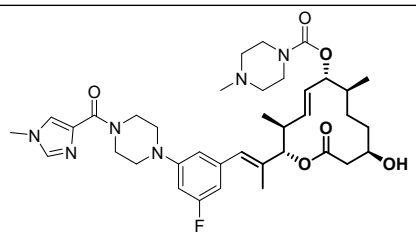
| | | |
|---|---|---|
| | metilimidazol-4-il)sulfonilpiperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 2.50 (m, 4H), 2.52-2.70 (m, 4H), 3.25-3.32 (m, 4H), 3.32-3.41 (m, 4H), 3.47-3.63 (m, 4H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.78-3.82 (m, 3H), 4.90 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.26 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.41 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.45-6.56 (m, 4H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H) |
| 114 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(ciclohexanocarbonil)piperazin-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 697.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 1.02 (dd, *J*=8.41, 6.90 Hz, 6H), 1.19-1.37 (m, 4H), 1.44-1.68 (m, 4H), 1.68-1.87 (m, 6H), 1.89 (d, *J*=1.00 Hz, 3H), 1.91-2.00 (m, 2H), 2.32-2.41 (m, 4H), 2.41-2.68 (m, 6H), 3.19 (s a, 4H), 3.55 (s a, 4H), 3.61-3.70 (m, 2H), 3.75 (d a, |

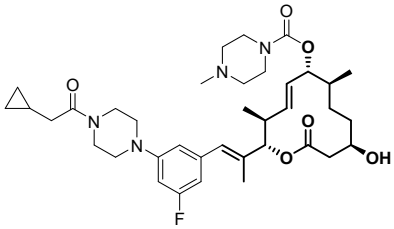
| | | |
|---|---|---|
| | | *J*=17.19 Hz, 4H), 4.90 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J*=15.06, 9.91 Hz, 1H), 6.49-6.57 (m, 4H) |
| 115 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(1-metilindol-6-il)sulfonilpiperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 780.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 1.00 (dd, *J*=17.82, 6.78 Hz, 6H), 1.77-1.87 (m, 4H), 1.87-2.00 (m, 2H), 2.35-2.38 (m, 3H), 2.38-2.50 (m, 5H), 2.50-2.69 (m, 4H), 3.13-3.21 (m, 4H), 3.21-3.30 (m, 4H), 3.41-3.67 (m, 5H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.89 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.24 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.36-5.48 (m, 1H), 5.60 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.39-6.52 (m, 4H), 6.66 (dd, *J*=3.20, 0.69 Hz, |

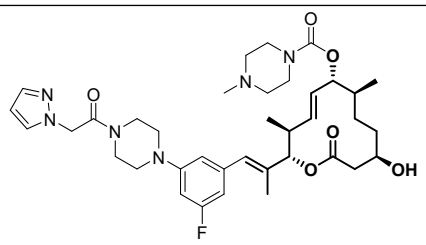
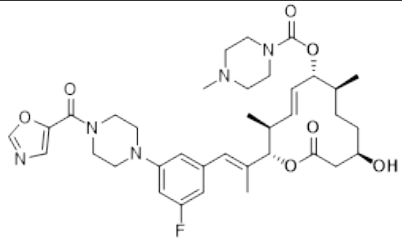
| | | |
|---|---|---|
| | | 1H), 7.22 (d, *J*=3.14 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.66 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=8.66, 1.76 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=1.38 Hz, 1H) |
| 116 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-(oxan-4-il)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 627.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.89-0.98 (m, 6H), 1.10-1.25 (m, 2H), 1.42 (d a, *J*=9.41 Hz, 1H), 1.68-1.94 (m, 7H), 2.17-2.41 (m, 9H), 2.44-2.61 (m, 3H), 3.32-3.47 (m, 4H), 3.47-3.59 (m, 3H), 3.66 (d a, *J*=2.89 Hz, 1H), 4.09 (s a, 2H), 4.47-4.56 (m, 1H), 4.82 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.36 (s a, 1H), 5.54 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.60-6.70 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.96 (s, 1H) |

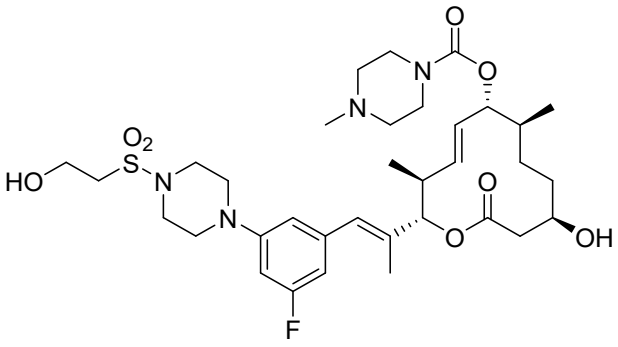
| | | |
|---|---|---|
| 117 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-2-(oxan-4-il)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 627.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.93 (dd, *J*=6.78, 1.88 Hz, 6H), 1.18 (d a, *J*=8.91 Hz, 2H), 1.32-1.58 (m, 2H), 1.58-1.80 (m, 2H), 1.85 (d, *J*=1.13 Hz, 3H), 2.10-2.22 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.30 (s a, 4H), 2.42-2.61 (m, 4H), 3.33-3.46 (m, 4H), 3.46-3.58 (m, 3H), 3.65 (d a, *J*=2.26 Hz, 1H), 4.10 (dt, *J*=11.67, 3.07 Hz, 2H), 4.51-4.61 (m, 1H), 4.82 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.23 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J*=15.00, 9.72 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1H), 6.51-6.58 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.93 (s, 1H) |

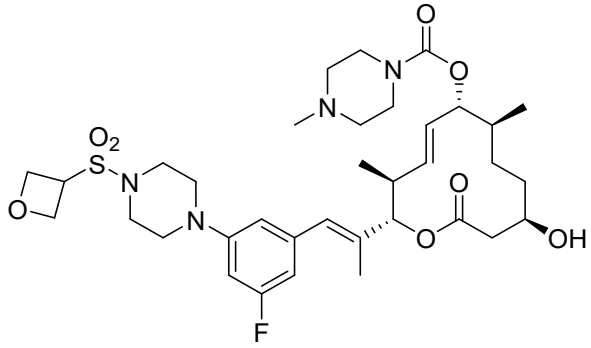
| | | |
|---|---|---|
| 118 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(oxan-4-carbonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 699.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 1.01 (dd, *J*=9.35, 6.84 Hz, 6H), 1.47-1.56 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 2H), 1.73-1.87 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.90-2.03 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.41 (s a, 4H), 2.52-2.69 (m, 3H), 2.79 (tt, *J*=11.26, 3.80 Hz, 2H), 3.20 (s a, 4H), 3.39-3.60 (m, 7H), 3.63-3.85 (m, 6H), 4.01-4.10 (m, 2H), 4.90 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.49-6.57 (m, 4H) |
| 119 |  | LCMS (ESI, m/z), 714.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.93 (dd, *J*=8.53, 6.90 Hz, 6H), 1.48-1.77 (m, 5H), 1.75- |

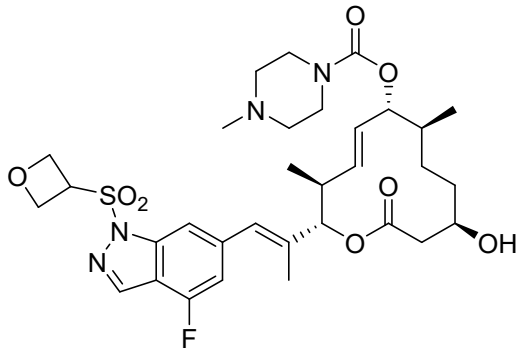
| | | |
|---|---|---|
| | 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-morfolin-4-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 1.88 (m, 6H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.21-2.29 (m, 4H), 2.33 (s a, 4H), 2.39-2.59 (m, 6H), 3.05-3.22 (m, 5H), 3.31-3.51 (m, 5H), 3.51-3.72 (m, 6H), 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.18 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.29-5.39 (m, 1H), 5.47-5.58 (m, 1H), 6.39-6.51 (m, 4H) |
| 120 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(1-metilimidazol-4-carbonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 695.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.93 (dd, *J*=8.78, 6.90 Hz, 6H), 1.37-1.48 (m, 2H), 1.48-1.77 (m, 3H), 1.77-1.82 (m, 3H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.20-2.27 (m, 4H), 2.31 (s a, 4H), 2.42-2.62 (m, 3H), 3.09-3.27 (m, 5H), 3.42 (s a, 5H), 3.56-3.70 (m, 5H), 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.19 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.33 (dd, |

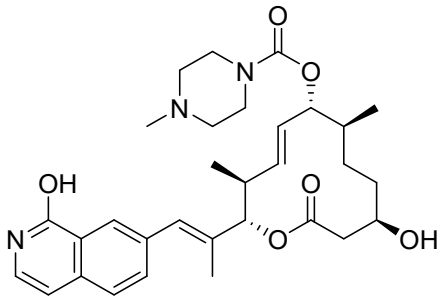
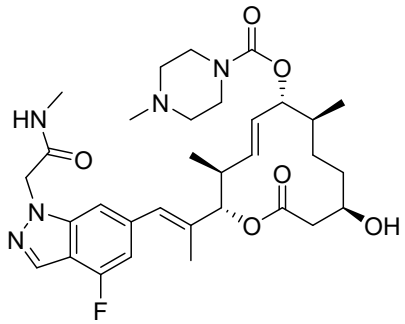
| | | |
|---|---|---|
| | | *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.41-6.49 (m, 4H), 7.32 (d, *J*=1.25 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=1.38 Hz, 1H) |
| 121 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(2-ciclopropilacetil)piperazin-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 669.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä -0.04-0.02 (m, 2H), 0.35-0.41 (m, 2H), 0.72-0.90 (m, 8H), 1.20-1.41 (m, 1H), 1.54-1.65 (m, 2H), 1.65-1.68 (m, 3H), 1.68-1.78 (m, 2H), 2.06-2.10 (m, 4H), 2.13-2.21 (m, 4H), 2.24-2.46 (m, 3H), 2.97 (s a, 4H), 3.15-3.34 (m, 4H), 3.34-3.46 (m, 3H), 3.48-3.61 (m, 3H), 4.68 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.00-5.10 (m, 1H), 5.19 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J*=15.06, 9.91 Hz, 1H), 6.26-6.34 (m, 4H) |

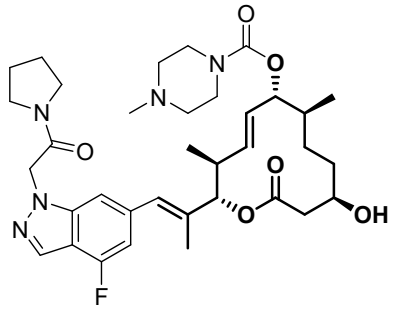
| | | |
|---|---|---|
| 122 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 695.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.89-0.93 (m, 3H), 0.94 (d a, *J*=6.90 Hz, 3H), 1.33-1.54 (m, 1H), 1.63-1.78 (m, 3H), 1.7 (s, 3H), 1.80-1.91 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 5H), 2.29 (s a, 3H), 2.39-2.59 (m, 3H), 3.00-3.13 (m, 5H), 3.42 (s a, 4H), 3.61-3.73 (m, 5H), 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 5.15-5.23 (m, 1H), 5.33 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.26 (t, *J*=2.13 Hz, 1H), 6.37-6.48 (m, 4H), 7.47 (d, *J*=2.26 Hz, 2H) |
| 123 |  | LCMS (ESI, m/z), 682.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.93 (dd, *J*=8.91, 6.78 Hz, 6H), 1.38-1.48 (m, 2H), 1.68- |

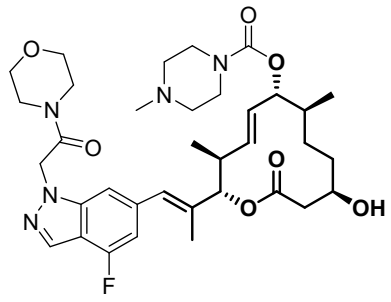
| | | |
|---|---|---|
| | 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(1,3-oxazol-5-carbonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 1.78 (m, 2H), 1.78-1.83 (m, 3H), 1.83-1.91 (m, 1H), 2.20-2.24 (m, 3H), 2.24-2.35 (m, 4H), 2.44-2.59 (m, 3H), 3.16-3.24 (m, 4H), 3.24-3.34 (m, 1H), 3.34-3.52 (m, 4H), 3.62-3.71 (m, 1H), 3.81-3.92 (m, 4H), 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.19 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J*=15.00, 9.60 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.41-6.50 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.90 (s, 1H) |
| 124 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietilsulfonil)piperazin-1- | LCMS (ESI, m/z), 682.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.97-1.05 (m, 6H), 1.26-1.29 (m, 1H), 1.45-1.57 (m, 1H), 1.77-1.86 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.91-2.01 (m, 1H), 2.29-2.34 (m, 3H), 2.34-2.46 (m, 4H), 2.51-2.72 (m, 3H), 3.18- |

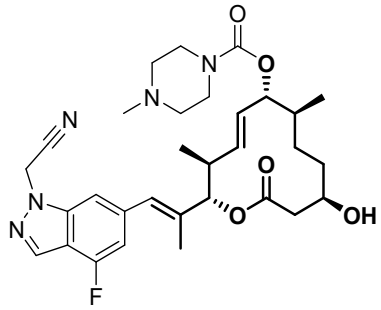
| | | |
|---|---|---|
| | il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 3.26 (m, 2H), 3.26-3.34 (m, 4H), 3.42-3.56 (m, 8H), 3.71-3.79 (m, 1H), 4.08-4.17 (m, 3H), 4.90 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.49-6.59 (m, 4H) |
| 125 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(oxetan-3-ilsulfonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 707.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.89-0.98 (m, 6H), 1.12-1.25 (m, 2H), 1.37-1.48 (m, 1H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.81-1.91 (m, 1H), 2.20-2.25 (m, 3H), 2.28 (s a, 4H), 2.39-2.59 (m, 3H), 3.10-3.23 (m, 4H), 3.23-3.32 (m, 1H), 3.33-3.47 (m, 8H), 3.65 (c, *J*=6.99 Hz, 1H), 4.38 (tt, *J*=8.14, 6.48 Hz, 1H), 4.77-4.85 (m, 3H), 4.86-4.94 |

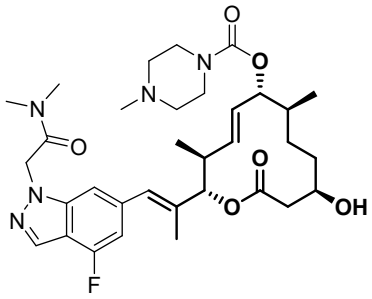
| | | |
|---|---|---|
| | | (m, 2H), 5.18 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.39-6.50 (m, 4H) |
| 126 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-(oxetan-3-ilsulfonil)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 663.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.94 (dd, *J*=6.78, 2.89 Hz, 6H), 1.09-1.26 (m, 2H), 1.38-1.49 (m, 2H), 1.67-1.78 (m, 2H), 1.85 (d, *J*=1.13 Hz, 5H), 2.42-2.55 (m, 5H), 2.55-2.78 (m, 4H), 3.57-3.73 (m, 6H), 4.77-4.90 (m, 4H), 5.18-5.28 (m, 1H), 5.34 (dd, *J*=15.00, 9.72 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.69 (d, *J*=10.92 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 8.02-8.06 (m, 1H) |

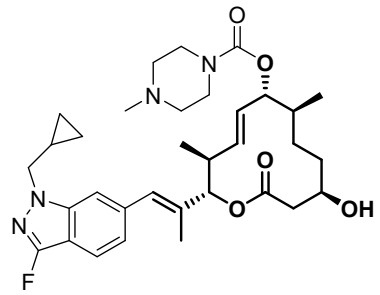
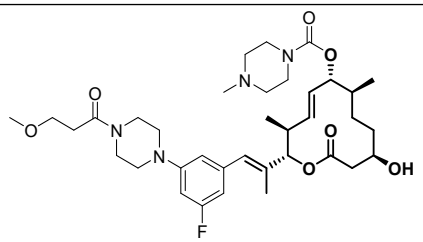
| | | |
|---|---|---|
| 127 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-(1-hidroxiisoquinolin-7-il)prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 552.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.86-1.03 (m, 6H), 1.38-1.49 (m, 1H), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.81-1.93 (m, 5H), 2.18-2.27 (m, 3H), 2.30 (s a, 3H), 2.41-2.62 (m, 4H), 3.32-3.49 (m, 4H), 3.55-3.72 (m, 2H), 4.83 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.25 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.30-5.38 (m, 1H), 5.55 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.46 (d, *J*=7.15 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.01 (s a, 1H), 7.42-7.53 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 9.91 (s a, 1H) |
| 128 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato | LCMS (ESI, m/z), 614.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.94 (d, *J*=6.78 Hz, 6H), 1.15-1.24 (m, 1H), 1.34-1.56 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 2.20-2.26 (m, 3H), |

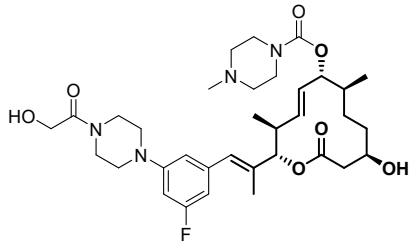
| | | |
|---|---|---|
| | de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 2.26-2.40 (m, 3H), 2.43-2.62 (m, 2H), 2.69 (d, *J*=4.77 Hz, 3H), 3.42 (s a, 3H), 3.65 (s a, 1H), 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 4.96 (d, *J*=9.66 Hz, 3H), 5.21 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 5.76 (d a, *J*=4.64 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.68-6.75 (m, 1H), 6.75-6.84 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.12 (d, *J*=8.41 Hz, 1H), 7.30 (td, *J*=8.06, 4.96 Hz, 1H), 8.03-8.08 (m, 1H), 8.08-8.15 (m, 1H) |
| 129 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)- | LCMS (ESI, m/z), 654.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.93 (d, *J*=6.78 Hz, 6H), 1.08-1.24 (m, 2H), 1.42 (ddd, *J*=13.71, 9.82, 3.95 Hz, 1H), 1.68-1.82 (m, 4H), 1.82-1.85 |

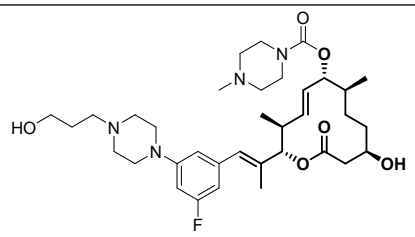
| | | |
|---|---|---|
| | 1-[4-fluoro-1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 2.19-2.28 (m, 3H), 2.32 (s a, 4H), 2.39-2.61 (m, 4H), 3.42 (t a, *J*=6.90 Hz, 9H), 3.54-3.70 (m, 1H), 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.20 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.67 (d, *J*=10.92 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=0.75 Hz, 1H) |
| 130 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 670.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.93 (d, *J*=6.78 Hz, 6H), 1.07-1.29 (m, 2H), 1.34-1.60 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 2H), 1.83 (d, *J*=1.13 Hz, 3H), 2.20-2.28 (m, 4H), 2.32 (s a, 3H), 2.38-2.63 (m, 3H), 3.31-3.45 (m, 4H), 3.45-3.57 (m, 9H), 3.60-3.71 (m, |

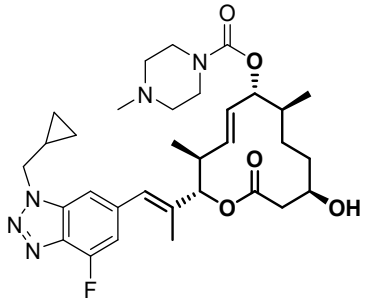
| | | |
|---|---|---|
| | | 1H), 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.10-5.23 (m, 2H), 5.33 (dd, *J*=15.00, 9.72 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.69 (d, *J*=10.79 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.96-8.02 (m, 1H) |
| 131 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(cianometil)-4-fluoroindazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 582.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.94 (t, *J*=6.21 Hz, 6H), 1.19 (d a, *J*=8.78 Hz, 2H), 1.34-1.59 (m, 2H), 1.59-1.81 (m, 1H), 1.85 (d, *J*=1.13 Hz, 4H), 2.18-2.28 (m, 3H), 2.32 (s a, 4H), 2.44-2.61 (m, 3H), 3.31-3.54 (m, 4H), 3.66 (d a, *J*=6.27 Hz, 1H), 4.82 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.20-5.25 (m, 3H), 5.31-5.39 (m, 1H), 5.53 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.76 (d, |

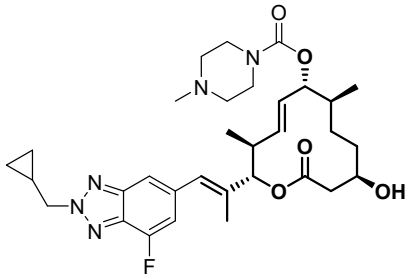
| | | |
|---|---|---|
| | | *J*=10.67 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=0.88 Hz, 1H) |
| 132 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-fluoroindazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 628.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.93 (dd, *J*=6.78, 0.88 Hz, 6H), 1.07-1.28 (m, 1H), 1.42 (ddd, *J*=13.71, 9.76, 3.76 Hz, 1H), 1.63-1.78 (m, 1H), 1.80-1.84 (m, 4H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.19-2.27 (m, 2H), 2.30 (s a, 3H), 2.43-2.62 (m, 4H), 2.80-2.99 (m, 4H), 3.01-3.07 (m, 4H), 3.32-3.51 (m, 3H), 3.61-3.70 (m, 1H), 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.16-5.24 (m, 1H), 5.33 (dd, *J*=15.00, 9.72 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J*=15.06, 9.91 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.65-6.74 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.96-8.02 (m, 1H) |

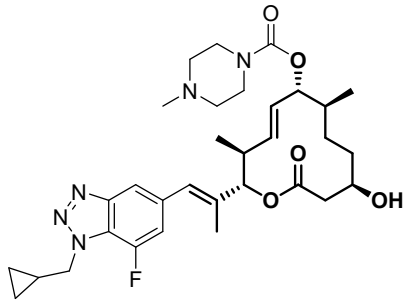
| | | |
|---|---|---|
| 133 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(ciclopropilmetil)-3-fluoroindazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 597.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.32-0.48 (m, 4H), 0.93 (dd, *J*=6.78, 0.88 Hz, 6H), 1.11-1.34 (m, 2H), 1.12-1.24 (m, 1H), 1.37-1.65 (m, 2H), 1.65-1.80 (m, 4H), 1.86 (td, *J*=6.68, 3.58 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.31 (s a, 4H), 2.40-2.62 (m, 2H), 3.43 (s a, 3H), 3.55-3.70 (m, 1H), 4.27-4.37 (m, 2H), 4.82 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.27-5.37 (m, 2H), 5.55 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.87 (dd, *J*=8.28, 5.77 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=8.28 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=2.38 Hz, 1H) |
| 134 |  | LCMS (ESI, m/z), 673.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.88-0.92 (d, *J*=6.90, 3H), 0.93 (d |

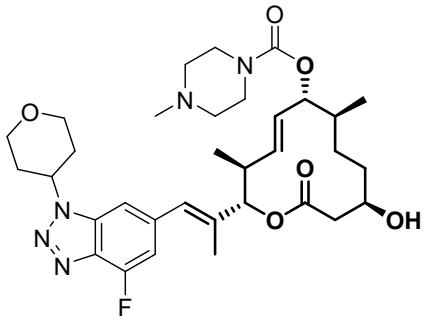
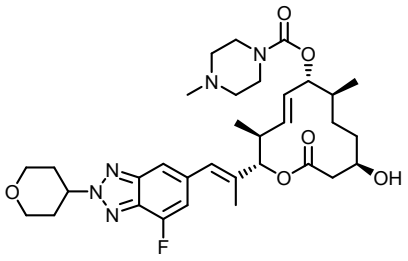
| | | |
|---|---|---|
| | 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | a, *J*=6.90 Hz, 3H), 1.18 (d a, *J*=8.41 Hz, 2H), 1.33-1.57 (m, 1H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.80-1.92 (m, 2H), 2.17-2.27 (m, 4H), 2.30 (s a, 4H), 2.43-2.59 (m, 5H), 3.03-3.27 (m, 5H), 3.29 (s, 3H), 3.35-3.51 (m, 4H), 3.53-3.60 (m, 2H), 3.62-3.68 (m, 3H), 3.68-3.76 (m, 2H), 4.80 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.17 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J*=15.06, 9.91 Hz, 1H), 6.38-6.47 (m, 4H) |
| 135 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2- | LCMS (ESI, m/z), 645.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.87-0.92 (d, *J*=6.78 Hz, 3H), 0.93 (d, *J*=6.78 Hz, 3H), 1.10-1.24 (m, 2H), 1.34-1.48 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 1H), |

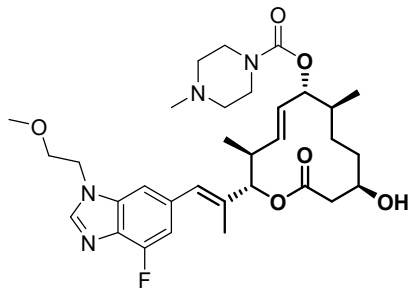
| | | |
|---|---|---|
| | hidroxiacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 1.79 (s, 3H), 1.80-1.92 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.35 (s a, 4H), 2.42-2.60 (m, 4H), 3.07-3.17 (m, 4H), 3.28-3.40 (m, 3H), 3.44 (s a, 4H), 3.55-3.69 (m, 1H), 3.69-3.78 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.80 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.17 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J*=15.06, 9.91 Hz, 1H), 6.39-6.50 (m, 4H) |
| 136 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 645.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.85-0.92 (d, *J*=6.78 Hz, 3H), 0.93 (d, *J*=6.78 Hz, 3H), 1.11-1.37 (m, 3H), 1.37-1.47 (m, 1H), 1.64-1.75 (m, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.81-1.90 (m, 1H), 2.20-2.24 (m, 3H), 2.24-2.34 (m, 4H), 2.40-2.56 (m, 3H), 2.57- |

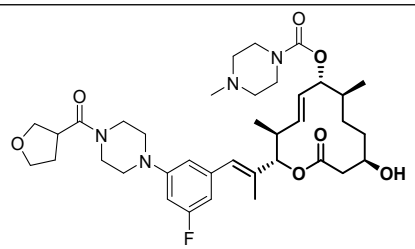
| | | |
|---|---|---|
| | | 2.67 (m, 5H), 3.03-3.20 (m, 4H), 3.41 (s a, 5H), 3.60-3.69 (m, 1H), 3.61-3.77 (m, 3H), 4.80 (t, *J*=9.98 Hz, 1H), 5.17 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.37-6.45 (m, 4H) |
| 137 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(ciclopropilmetil)-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 598.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.37-0.45 (m, 2H), 0.54-0.63 (m, 2H), 0.90-0.94 (m, 3H), 0.95 (d a, *J*=4.02 Hz, 3H), 1.12-1.24 (m, 2H), 1.24-1.47 (m, 1H), 1.38-1.51 (m, 1H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.22-2.26 (m, 3H), 2.26-2.39 (m, 4H), 2.38-2.61 (m, 4H), 3.32-3.52 (m, 4H), 3.66 (d a, *J*=3.39 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J*=7.09, 1.32 Hz, 2H), 4.81 (t, |

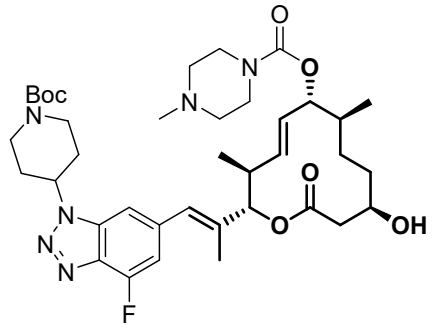
| | | |
|---|---|---|
| | | *J*=10.10 Hz, 1H), 5.23 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.90 (d, *J*=10.92 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H) |
| 138 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[2-(ciclopropilmetil)-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 598.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.37-0.55 (m, 2H), 0.55-0.64 (m, 2H), 0.90-0.96 (m, 6H), 1.15-1.24 (m, 2H), 1.36-1.56 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 4H), 2.21-2.26 (m, 3H), 2.26-2.38 (m, 4H), 2.44-2.64 (m, 3H), 3.34-3.52 (m, 4H), 3.61-3.72 (m, 1H), 4.50 (d, *J*=7.28 Hz, 2H), 4.82 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.23 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J*=15.00, 9.72 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, |

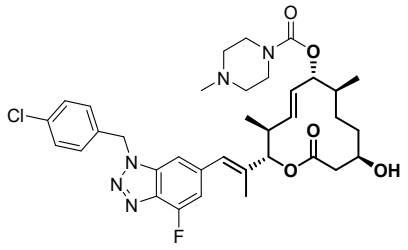
| | | |
|---|---|---|
| | | 1H), 6.57 (s, 1H), 6.88 (dd, *J*=11.42, 0.88 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H) |
| 139 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(ciclopropilmetil)-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 598.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.40-0.49 (m, 2H), 0.51-0.61 (m, 2H), 0.94 (d, *J*=6.65 Hz, 6H), 1.09-1.35 (m, 2H), 1.35-1.49 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 2H), 1.80-1.91 (m, 4H), 2.22-2.26 (m, 3H), 2.27-2.38 (m, 4H), 2.44-2.63 (m, 3H), 3.35-3.53 (m, 4H), 3.61-3.72 (m, 1H), 4.53 (d, *J*=7.28 Hz, 2H), 4.82 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.23 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.30-5.38 (m, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.98 (d, *J*=11.67 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H) |

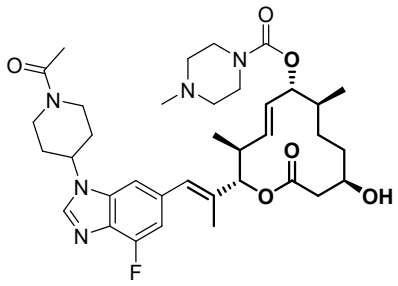
| | | |
|---|---|---|
| 140 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(oxan-4-il)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 628.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.89-0.98 (m, 6H), 1.13-1.26 (m, 2H), 1.38-1.49 (m, 1H), 1.66-1.79 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.96-2.22 (m, 3H), 2.22-2.26 (m, 3H), 2.26-2.35 (m, 4H), 2.36-2.63 (m, 5H), 3.33-3.50 (m, 4H), 3.57 (t a, *J*=11.67 Hz, 2H), 3.63-3.71 (m, 1H), 4.14 (d a, *J*=11.54 Hz, 2H), 4.77-4.85 (m, 2H), 5.22 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.31-5.39 (m, 1H), 5.53 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.90 (d, *J*=10.92 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H) |
| 141 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato | LCMS (ESI, m/z), 628.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.94 (d, *J*=6.78 Hz, 6H), 1.10-1.25 (m, 2H), 1.42 (ddd, *J*=13.90, 9.94, 3.76 |

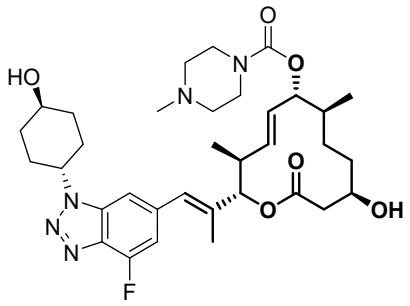
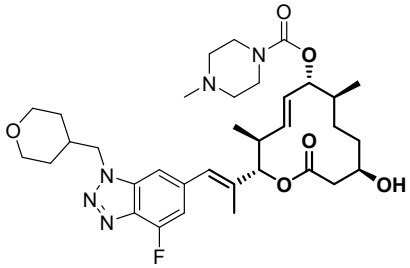
| | | |
|---|---|---|
| | de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-2-(oxan-4-il)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | Hz, 1H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.79-1.91 (m, 4H), 2.17-2.25 (m, 5H), 2.25-2.43 (m, 5H), 2.45-2.62 (m, 3H), 3.33-3.50 (m, 4H), 3.50-3.61 (m, 2H), 3.61-3.72 (m, 1H), 4.05-4.12 (m, 2H), 4.82 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 4.87-4.98 (m, 1H), 5.23 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.88 (dd, *J*=11.29, 0.88 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H) |
| 142 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(2-metoxietil)bencimidazol-5- | LCMS (ESI, m/z), 601.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.94 (dd, *J*=6.78, 1.51 Hz, 6H), 1.08-1.29 (m, 2H), 1.33-1.60 (m, 1H), 1.60-1.81 (m, 2H), 1.81-1.92 (m, 4H), 2.20-2.29 (m, 4H), 2.33 (s a, 4H), 2.44-2.62 |

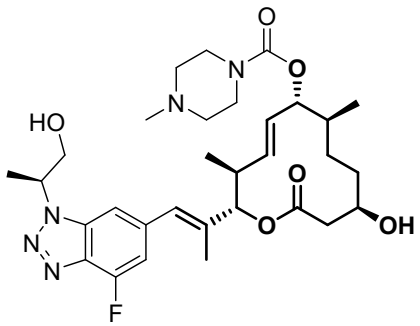
| | | |
|---|---|---|
| | il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.34-3.54 (m, 3H), 3.63 (t, *J*=5.08 Hz, 3H), 4.22 (t, *J*=5.02 Hz, 2H), 4.82 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.87 (d, *J*=11.42 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.86 (s, 1H) |
| 143 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(oxolan-3-carbonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 685.7 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.92 (dd, *J*=9.10, 6.84 Hz, 6H), 1.14-1.24 (m, 2H), 1.37-1.45 (m, 1H), 1.66-1.74 (m, 1H), 1.79 (d, *J*=1.13 Hz, 3H), 1.82-1.90 (m, 2H), 1.97-2.08 (m, 2H), 2.14-2.21 (m, 1H), 2.23-2.27 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 3H), 2.42-2.60 (m, 3H), 3.05-3.14 (m, 4H), 3.14-3.24 |

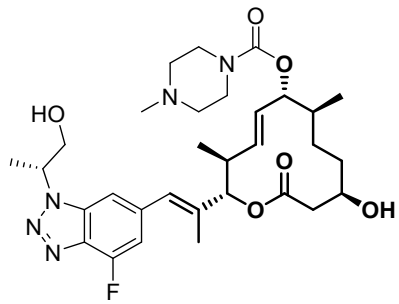
| | | |
|---|---|---|
| | | (m, 1H), 3.35-3.49 (m, 4H), 3.55-3.62 (m, 2H), 3.62-3.67 (m, 1H), 3.67-3.74 (m, 2H), 3.75-3.86 (m, 3H), 3.92-4.00 (m, 1H), 4.76-4.86 (m, 1H), 5.13-5.22 (m, 1H), 5.26-5.37 (m, 1H), 5.44-5.56 (m, 1H), 6.37-6.48 (m, 4H) |
| 144 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]piperidin-4-il]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 727.8 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.92-0.98 (m, 6H), 1.14-1.21 (m, 2H), 1.42 (s, 10H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.83 (d, *J*=1.25 Hz, 4H), 2.04-2.14 (m, 2H), 2.24 (s, 9H), 2.46-2.61 (m, 3H), 2.89-3.00 (m, 2H), 3.34-3.52 (m, 4H), 3.62-3.70 (m, 1H), 4.19-4.32 (m, 2H), 4.65-4.75 (m, 1H), 4.75-4.86 (m, 1H), 5.18-5.27 (m, 1H), 5.29-5.41 (m, 1H), 5.48-5.58 (m, 1H), |

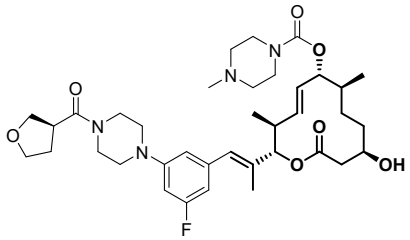
| | | |
|---|---|---|
| | | 6.58-6.64 (m, 1H), 6.86-6.94 (m, 1H), 7.07 (s, 1H) |
| 145 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(4-clorofenil)metil]-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 668.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.92 (dd, *J*=10.48, 6.84 Hz, 6H), 1.11-1.22 (m, 3H), 1.36-1.45 (m, 1H), 1.72-1.73 (m, 3H), 1.81-1.87 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.30-2.41 (m, 4H), 2.43-2.61 (m, 3H), 3.33-3.53 (m, 4H), 3.60-3.71 (m, 1H), 4.80 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.18 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.27-5.38 (m, 1H), 5.51 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 5.71 (d, *J*=1.00 Hz, 2H), 6.49-6.57 (m, 1H), 6.83-6.92 (m, 2H), 7.13 (d, *J*=8.53 Hz, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H) |

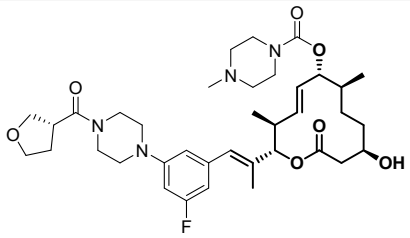
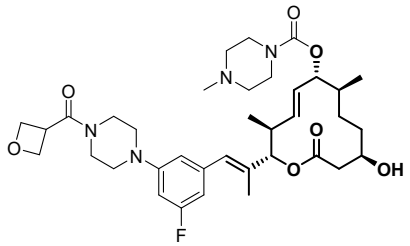
| | | |
|---|---|---|
| 146 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-fluorobencimidazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 668.9 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä (m, 3H), 0.95 (d a, *J*=3.76 Hz, 3H), 1.19 (d a, *J*=8.66 Hz, 2H), 1.37-1.51 (m, 1H), 1.67-1.79 (m, 2H), 1.80-2.01 (m, 5H), 2.08-2.12 (m, 1H), 2.08-2.27 (m, 6H), 2.20-2.22 (m, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.40-2.60 (m, 3H), 2.68 (t a, *J*=12.99 Hz, 1H), 3.08-3.31 (m, 2H), 3.31-3.54 (m, 4H), 3.62-3.71 (m, 1H), 3.98 (d a, *J*=12.67 Hz, 1H), 4.27-4.35 (m, 1H), 4.78-4.88 (m, 2H), 5.22 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.90 (d, *J*=11.42 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H). |

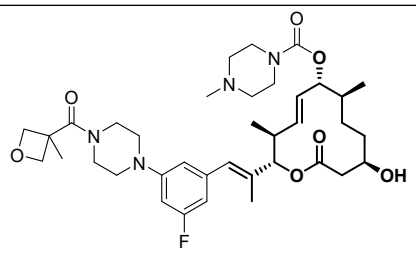
| | | |
|---|---|---|
| 147 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(4-hidroxiciclohexil)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 642.8 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.91-0.95 (m, 3H), 0.95 (d, *J*=5.52 Hz, 3H), 1.10-1.26 (m, 2H), 1.36-1.63 (m, 3H), 1.66-1.80 (m, 1H), 1.80-1.89 (m, 4H), 2.11-2.27 (m, 9H), 2.30 (s a, 4H), 2.43-2.62 (m, 4H), 3.30-3.54 (m, 4H), 3.54-3.71 (m, 1H), 3.77-3.86 (m, 1H), 4.48-4.57 (m, 1H), 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.31-5.40 (m, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.87-6.95 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H) |
| 148 |  | LCMS (ESI, m/z), 641.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.91-0.94 (m, 3H), 0.95 (d, *J*=4.89 Hz, 3H), 1.10-1.34 (m, 2H), 1.34-1.49 (m, |

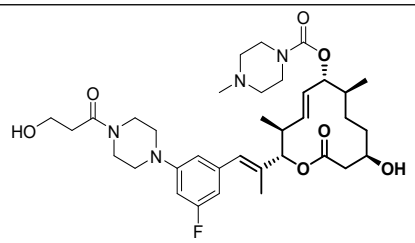
| | | |
|---|---|---|
| | 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(oxan-4-ilmetil)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 6H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 4H), 2.21-2.28 (m, 4H), 2.28-2.42 (m, 4H), 2.41-2.60 (m, 3H), 3.18-3.34 (m, 3H), 3.34-3.55 (m, 4H), 3.66 (s a, 1H), 3.86-3.93 (m, 2H), 4.41 (d, *J*=7.15 Hz, 2H), 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.20-5.25 (m, 1H), 5.35 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.91 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H) |
| 149 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]benzotriazol- | LCMS (ESI, m/z), 602.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.94 (dd, *J*=6.78, 3.39 Hz, 6H), 1.13-1.25 (m, 2H), 1.37-1.51 (m, 1H), 1.59-1.65 (m, 3H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.79-1.91 (m, 5H), 2.20-2.28 (m, 4H), 2.28-2.42 (m, 4H), 2.45- |

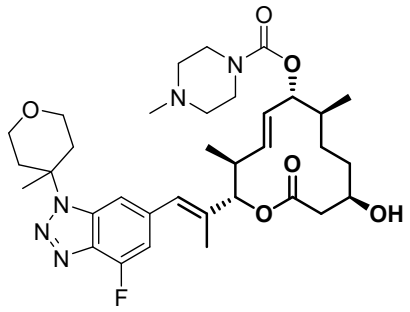
| | | |
|---|---|---|
| | 5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 2.62 (m, 3H), 3.35-3.55 (m, 4H), 3.62-3.72 (m, 1H), 4.04-4.12 (m, 1H), 4.18 (dd, *J*=11.86, 7.47 Hz, 1H), 4.78-4.89 (m, 2H), 5.22 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J*=15.00, 9.72 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.89 (d, *J*=11.04 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H) |
| 150 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 602.6 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.90-0.97 (m, 6H), 1.19 (d a, *J*=8.03 Hz, 2H), 1.38-1.51 (m, 1H), 1.57-1.68 (m, 3H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.79-1.91 (m, 5H), 2.18-2.26 (m, 4H), 2.26-2.41 (m, 4H), 2.43-2.63 (m, 3H), 3.34-3.53 (m, 4H), 3.61-3.72 (m, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 4.14-4.21 (m, 1H), 4.78-4.89 |

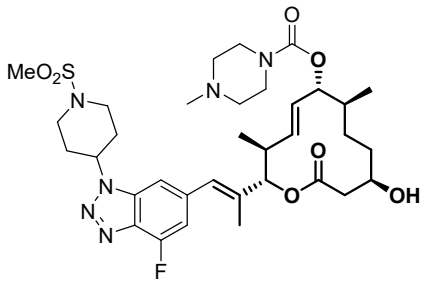
| | | |
|---|---|---|
| | | (m, 2H), 5.19-5.25 (m, 1H), 5.30-5.39 (m, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.89 (d, *J*=10.92 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H) |
| 151 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-[(3S)-oxolan-3-carbonil]piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 685.4 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.88-0.92 (d, *J*=6.90 Hz, 3H), 0.93 (d, *J*=6.90 Hz, 3H), 1.06-1.29 (m, 2H), 1.34-1.49 (m, 1H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.77-1.81 (m, 4H), 1.81-1.91 (m, 2H), 1.95-2.13 (m, 1H), 2.13-2.22 (m, 1H), 2.22-2.26 (m, 3H), 2.32 (s a, 4H), 2.37-2.62 (m, 4H), 3.05-3.23 (m, 5H), 3.37-3.52 (m, 4H), 3.67-3.87 (m, 5H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.80 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.17 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J*=14.93, |

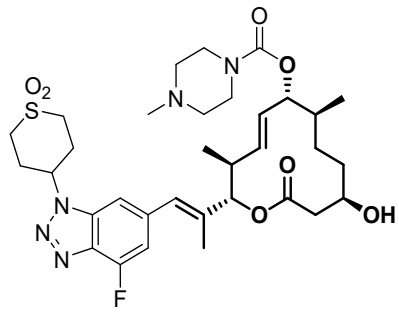
| | | |
|---|---|---|
| | | 9.66 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.39-6.48 (m, 4H) |
| 152 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-[(3R)-oxolan-3-carbonil]piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 685.4 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.86-0.97 (m, 6H), 1.10-1.24 (m, 2H), 1.34-1.49 (m, 1H), 1.68-1.89 (m, 6H), 1.94-2.12 (m, 1H), 2.12-2.29 (m, 2H), 2.33 (s, 4H), 2.38-2.61 (m, 7H), 3.05-3.23 (m, 4H), 3.47 (s a, 3H), 3.53-3.62 (m, 2H), 3.62-3.86 (m, 6H), 3.93-3.98 (m, 1H), 4.80 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.15-5.23 (m, 1H), 5.32 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1H), 6.39-6.51 (m, 4H) |
| 153 |  | LCMS (ESI, m/z), 671.4 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.83-0.97 (m, 6H), 1.12-1.22 (m, 2H), |

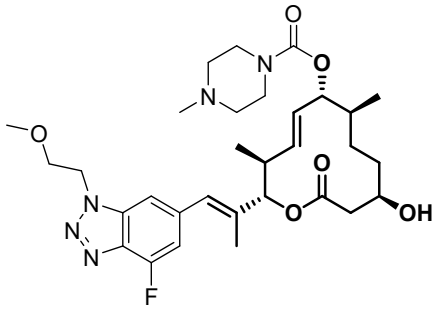
| | | |
|---|---|---|
| | 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(oxetan-3-carbonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 1.34-1.48 (m, 1H), 1.67-1.81 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 4H), 2.19-2.26 (m, 2H), 2.26-2.32 (m, 3H), 2.32-2.57 (m, 3H), 3.07 (dt, *J*=18.16, 5.10 Hz, 4H), 3.18-3.33 (m, 3H), 3.41 (s a, 5H), 3.53-3.67 (m, 2H), 3.67-3.76 (m, 2H), 3.91-4.00 (m, 1H), 4.70-4.89 (m, 2H), 4.89-5.09 (m, 1H), 5.17 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.23-5.37 (m, 2H), 5.40-5.55 (m, 2H), 6.37-6.48 (m, 4H) |
| 154 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(3-metiloxetan-3-carbonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 685.4 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.90 (d a, *J*=6.78 Hz, 3H), 0.92-0.95 (m, 3H), 1.06-1.28 (m, 2H), 1.33-1.60 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.77-1.80 (m, 3H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.20-2.27 (m, 4H), 2.30 (s a, 4H), |

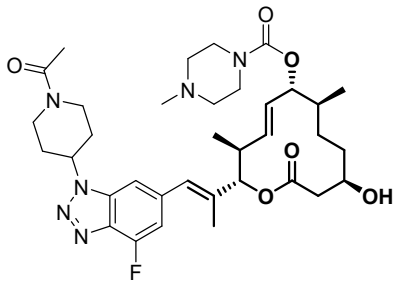
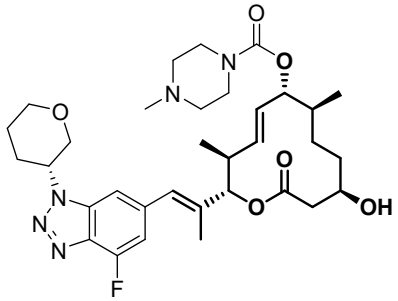
| | | |
|---|---|---|
| | | 2.36-2.61 (m, 4H), 3.08 (s a, 5H), 3.31-3.53 (m, 4H), 3.53-3.73 (m, 3H), 4.29 (d, *J*=6.02 Hz, 2H), 4.80 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 4.93 (d, *J*=6.02 Hz, 2H), 5.17 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J*=15.06, 9.91 Hz, 1H), 6.38-6.49 (m, 4H) |
| 155 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(3-hidroxipropanoil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 659.4 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.92 (dd, *J*=9.16, 6.90 Hz, 6H), 1.06-1.28 (m, 2H), 1.33-1.49 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 1H), 1.76-1.80 (m, 3H), 1.80-1.91 (m, 1H), 2.18-2.27 (m, 4H), 2.31 (s a, 4H), 2.36-2.58 (m, 5H), 3.03-3.16 (m, 4H), 3.31-3.47 (m, 4H), 3.47-3.58 (m, 3H), 3.60-3.74 (m, 3H), 3.83 (t, |

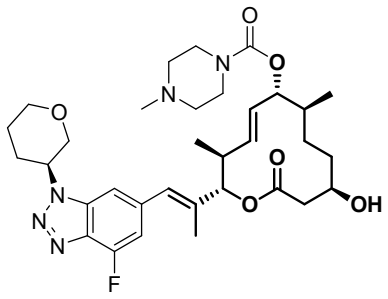
| | | |
|---|---|---|
| | | *J*=5.21 Hz, 2H), 4.80 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.17 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J*=15.06, 9.91 Hz, 1H), 6.38-6.48 (m, 4H) |
| 156 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(4-metiloxan-4-il)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 642.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.94 (dd, *J*=6.71, 3.07 Hz, 6H), 1.10-1.26 (m, 2H), 1.36-1.64 (m, 2H), 1.64-1.77 (m, 4H), 1.84 (d, *J*=1.13 Hz, 3H), 2.00-2.21 (m, 3H), 2.21-2.28 (m, 4H), 2.32 (s a, 4H), 2.39-2.62 (m, 4H), 2.66-2.91 (m, 2H), 3.32-3.51 (m, 3H), 3.51-3.70 (m, 2H), 3.74-3.83 (m, 2H), 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.30-5.40 (m, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.06, 9.91 Hz, 1H), 6.61 |

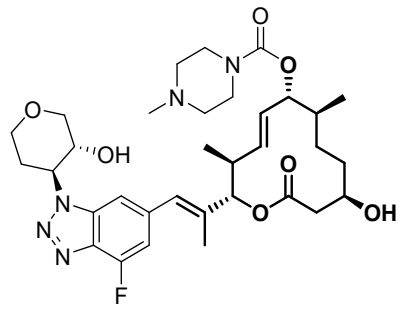
| | | |
|---|---|---|
| | | (s, 1H), 6.92 (d, *J*=10.79 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H) |
| 157 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 705.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.94 (t, *J*=6.27 Hz, 6H), 1.08-1.29 (m, 3H), 1.34-1.58 (m, 1H), 1.58-1.80 (m, 3H), 1.84 (d, *J*=1.25 Hz, 5H), 2.20-2.29 (m, 4H), 2.29-2.35 (m, 3H), 2.35-2.60 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.98-3.14 (m, 2H), 3.31-3.55 (m, 4H), 3.55-3.71 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 2H), 4.73-4.84 (m, 2H), 5.22 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.31-5.39 (m, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.92 (d, *J*=10.79 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H) |

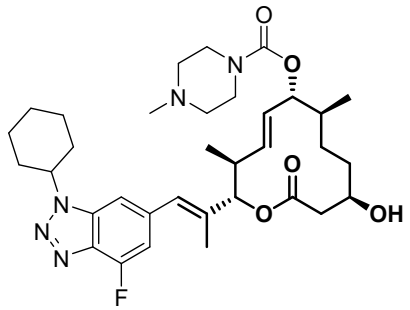
| | | |
|---|---|---|
| 158 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-dioxotian-4-il)-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 676.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.91-0.94 (m, 3H), 0.95 (d a, *J*=3.51 Hz, 3H), 1.08-1.29 (m, 2H), 1.35-1.60 (m, 1H), 1.61-1.81 (m, 1H), 1.81-1.92 (m, 4H), 2.19-2.29 (m, 4H), 2.33 (s a, 4H), 2.45-2.69 (m, 6H), 2.73-2.95 (m, 3H), 3.12 (td, *J*=8.72, 3.26 Hz, 3H), 3.33-3.55 (m, 5H), 3.57-3.76 (m, 1H), 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 4.86-5.00 (m, 1H), 5.22 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.92-7.04 (m, 1H), 7.08 (s, 1H) |

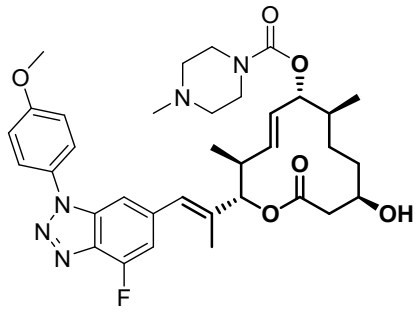
| | | |
|---|---|---|
| 159 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(2-metoxietil)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 602.3 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.94 (dd, *J*=6.71, 3.07 Hz, 6H), 1.08-1.29 (m, 2H), 1.34-1.60 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 1H), 1.84 (d, *J*=1.13 Hz, 4H), 2.20-2.28 (m, 3H), 2.32 (s a, 4H), 2.39-2.64 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.32-3.53 (m, 4H), 3.54-3.73 (m, 1H), 3.80 (t, *J*=5.14 Hz, 2H), 4.70 (t, *J*=5.14 Hz, 2H), 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.23 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.06, 9.91 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.87 (d, *J*=10.92 Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H) |

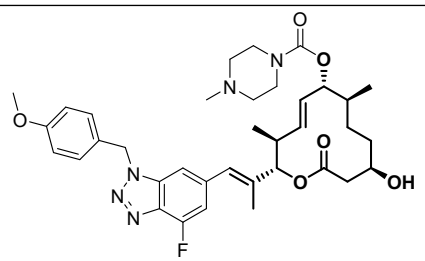
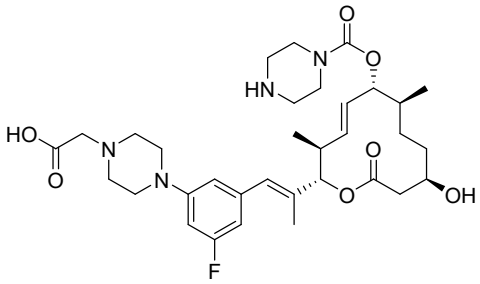
| | | |
|---|---|---|
| 160 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 669.9 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.89-0.99 (m, 6H), 1.10-1.25 (m, 2H), 1.38-1.67 (m, 1H), 1.67-1.90 (m, 6H), 2.09-2.26 (m, 9H), 2.27-2.40 (m, 4H), 2.42-2.63 (m, 4H), 2.89 (t a, *J*=10.92 Hz, 1H), 3.24-3.51 (m, 5H), 3.67 (dd a, *J*=6.90, 3.51 Hz, 1H), 4.01 (d a, *J*=13.80 Hz, 1H), 4.63-4.84 (m, 3H), 5.22 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.29-5.44 (m, 1H), 5.47-5.59 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.92 (d, *J*=10.92 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H) |
| 161 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)- | LCMS (ESI, m/z), 628.7 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.92-0.99 (m, 6H), 1.11-1.27 (m, 5H), 1.34-1.49 (m, 2H), 1.69-1.94 (m, 4H), 2.20-2.25 (m, 4H), 2.25-2.37 (m, 4H), |

| | | |
|---|---|---|
| | 1-[7-fluoro-3-[(3R)-oxan-3-il]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 2.37-2.61 (m, 3H), 3.25-3.45 (m, 4H), 3.52 (td, *J*=10.95, 3.83 Hz, 1H), 3.61-3.71 (m, 1H), 3.79-3.94 (m, 1H), 3.98 (d a, *J*=11.29 Hz, 1H), 4.07-4.14 (m, 1H), 4.62-4.74 (m, 1H), 4.75-4.85 (m, 2H), 5.23 (s a, 1H), 5.30-5.40 (m, 2H), 5.48-5.59 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.90 (d, *J*=10.92 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H) |
| 162 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[(3S)-oxan-3-il]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 628.7 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.89-0.98 (m, 6H), 1.10-1.38 (m, 2H), 1.38-1.50 (m, 1H), 1.67-1.91 (m, 8H), 2.20-2.27 (m, 4H), 2.30 (s a, 4H), 2.35-2.61 (m, 4H), 3.39-3.45 (m, 3H), 3.52 (td, *J*=10.98, 3.89 Hz, 2H), 3.67 (dd a, *J*=6.53, 3.39 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J*=11.04, 10.29 Hz, |

| | | |
|---|---|---|
| | | 1H), 3.98 (d a, *J*=11.54 Hz, 1H), 4.07-4.13 (m, 1H), 4.66 (ddd, *J*=10.63, 6.31, 4.39 Hz, 1H), 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.89 (d, *J*=10.92 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H) |
| 163 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[(3R,4S)-3-hidroxioxan-4-il]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 644.4 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.94 (dd, *J*=6.65, 5.14 Hz, 6H), 1.13-1.24 (m, 2H), 1.39-1.48 (m, 1H), 1.67-1.97 (m, 4H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.17-2.25 (m, 4H), 2.31 (s a, 4H), 2.39-2.63 (m, 5H), 3.30-3.60 (m, 6H), 3.61-3.74 (m, 1H), 4.05-4.26 (m, 2H), 4.35-4.44 (m, 1H), 4.44-4.56 (m, 1H), 4.81 (t, |

| | | |
|---|---|---|
| | | *J*=10.04 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J*=15.00, 9.60 Hz, 1H), 5.44-5.58 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.85 (d, *J*=10.29 Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H) |
| 164 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-ciclohexil-7-fluorobenzotriazol-5-il)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 626.4 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.94 (t, *J*=6.46 Hz, 6H), 1.10-1.26 (m, 2H), 1.26-1.51 (m, 3H), 1.61-1.81 (m, 2H), 1.84 (d, *J*=1.13 Hz, 4H), 1.94 (d a, *J*=13.80 Hz, 3H), 2.00-2.22 (m, 4H), 2.23-2.32 (m, 3H), 2.37 (s a, 3H), 2.42-2.60 (m, 3H), 3.37-3.58 (m, 4H), 3.61-3.71 (m, 1H), 4.48-4.57 (m, 1H), 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.23 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.98 |

| | | |
|---|---|---|
| | | Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.89 (d, *J*=10.92 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H) |
| 165 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(4-metoxifenil)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 650.4 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.93 (d, *J*=6.65 Hz, 6H), 1.18 (d a, *J*=8.28 Hz, 2H), 1.38-1.46 (m, 1H), 1.57-1.91 (m, 3H), 2.18-2.29 (m, 4H), 2.34 (s a, 4H), 2.42-2.59 (m, 4H), 3.31-3.56 (m, 6H), 3.61-3.71 (m, 1H), 3.84 (s, 4H), 4.80 (s, 1H), 5.21 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.35 (d a, *J*=9.66 Hz, 1H), 5.50 (d a, *J*=9.91 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.95 (d, *J*=10.92 Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=8.91 Hz, 2H), 7.55 (d, *J*=8.91 Hz, 2H) |

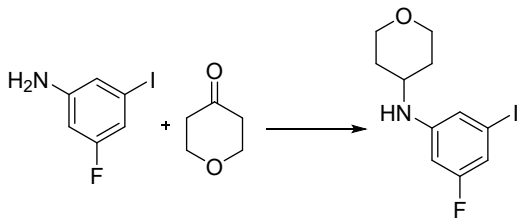
| | | |
|---|---|---|
| 166 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[(4-metoxifenil)metil]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 664.4 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.88-0.93 (m, 6H), 1.15-1.22 (m, 2H), 1.37-1.45 (m, 2H), 1.70-1.74 (m, 5H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.22-2.28 (m, 3H), 2.28-2.40 (m, 4H), 2.41-2.63 (m, 3H), 3.34-3.53 (m, 4H), 3.61-3.68 (m, 1H), 3.70 (s, 4H), 4.80 (s, 1H), 5.14-5.20 (m, 1H), 5.28-5.38 (m, 1H), 5.46-5.55 (m, 1H), 5.68 (d, *J*=2.13 Hz, 2H), 6.79 (d, *J*=8.78 Hz, 2H), 6.83-6.90 (m, 2H), 7.10-7.17 (m, 2H) |
| 264 |  <br>ácido 2-[4-[3-fluoro-5-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-6- | LC/MS (ESI, m/z), 631.4 $[M+H]^{+\cdot}$ $^1H$-RMN (400 MHz, $CHCl_3$-*d*): ä ppm 0.85 - 1.16 (m, 2 H) 1.23 - 1.52 (m, 1 H) 1.57 - 1.77 (m, 1 H) 1.87 (s, 1 H) 1.92 - 2.13 (m, 1 H) 2.35 - 2.55 (m, 1 H) 2.50 - 2.74 (m, 1 H) |

| | | |
|---|---|---|
| | (piperazin-1-carboniloxi)-1-oxaciclododec-4-en-2-il]prop-1-enil]fenil]piperazin-1-il]acético | 3.11 (s a, 1 H) 3.36 - 3.54 (m, 2 H) 3.64 (d a, *J*=10.42 Hz, 2 H) 3.77 - 3.90 (m, 1 H) 4.76 (s a, 4 H) 5.07 - 5.19 (m, 1 H) 5.38 - 5.68 (m, 1 H) 6.40 - 6.76 (m, 1 H) 8.02 - 8.66 (m, 1 H). |

**[00330]** Los **Compuestos 167 –196** (Tablas 5, 6, 8, 10, 12, y 14) e intermedios de los mismos (Tablas 4, 7, 9, 11, y 13) se prepararon por los siguientes métodos generales de los **Procedimientos 20-29.**

Síntesis de intermedios de boronato:

**Procedimiento 20.**

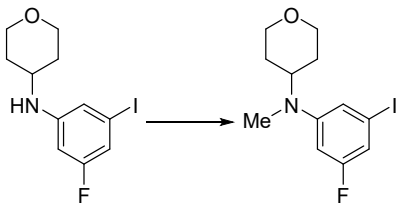



**047**

**[00331]** Una solución de 3-fluoro-5-yodoanilina (250 mg, 1.055 mmol) y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (264 mg, 2.637 mmol) en metanol (5 ml) se cargó en un matraz de fondo redondo de 25 ml con una barra de agitación magnética. Se añadió ácido acético (0.121 ml, 2.11 mmol) y la solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió cianoborohidruro sódico (133 mg, 2.11 mmol), y la solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con 10

ml de NaOH acuoso 1M, y se agitó durante 15 minutos. La solución se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se cargó en seco sobre 3 g de sílice y se purificó por cromatografía en columna (fase normal ISCO, 24 g de columna gold, gradiente de EtOAc al 0-60 %/hexanos) para aislar N-(3-fluoro-5-yodofenil)tetrahidro-2H-piran-4-amina (**047**) (208 mg, 0.648 mmol, 61 %). $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.41 - 1.55 (m, 2 H) 1.95 - 2.09 (m, 2 H) 3.38 - 3.48 (m, 1 H) 3.53 (td, *J*=11.61, 2.13 Hz, 2 H) 3.65 - 3.80 (m, 1 H) 4.02 (d a, *J*=11.54 Hz, 2 H) 6.20 - 6.30 (m, 1 H) 6.73 (d a, *J*=1.76 Hz, 2 H). LCMS: 322.6 $[M+H]^+$.

**Procedimiento 21.**

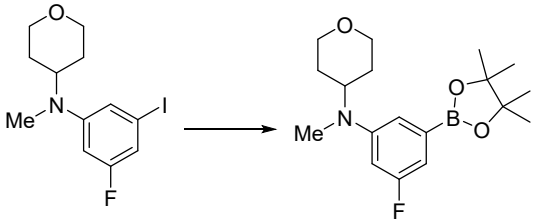



**047** **048**

**[00332]** Una solución de N-(3-fluoro-5-yodofenil)tetrahidro-2H-piran-4-amina (**047**) (208 mg, 0.648 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se cargó en un vial de 10 ml con una barra de agitación magnética. Se añadieron carbonato de cesio (422 mg, 1.295 mmol) y yodometano (0.203 ml, 3.239 mmol). El vial se selló y se calentó a 80 °C con agitación durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se eliminaron por filtración, se lavaron con 20 ml de EtOAc, y los disolventes se evaporaron al vacío. El material en bruto se cargó en seco sobre 3 g de sílice y se purificó por cromatografía en columna (fase normal ISCO, 24 g de columna gold, gradiente de EtOAc al 0-60 %/hexanos) para aislar N-

(3-fluoro-5-yodofenil)-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina (**048**) (143 mg, 0.427 mmol, 66 %). $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.62 - 1.72 (m, 2 H) 1.80 - 1.94 (m, 2 H) 2.79 (s, 3 H) 3.46 - 3.56 (m, 2 H) 3.68 - 3.78 (m, 1 H) 4.05 - 4.14 (m, 2 H) 6.38 - 6.47 (m, 1 H) 6.74 - 6.81 (m, 1 H) 6.85 - 6.90 (m, 1 H). LCMS: 336.1 $[M+H]^+$.

**Procedimiento 22.**



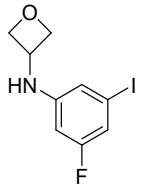
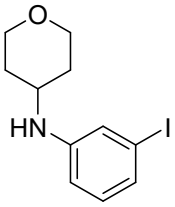
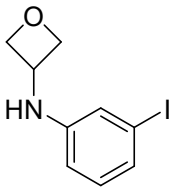

**048** **049**

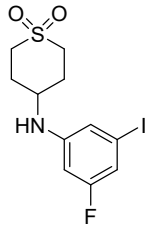
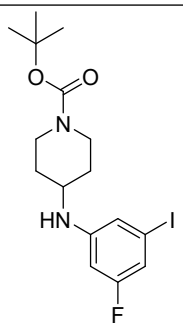
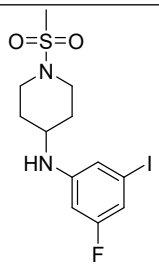
**[00333]** Se cargaron bis(pinacolato)diboro (130 mg, 0.512 mmol), acetato de potasio (126 mg, 1.28 mmol) y Pd(dppf)$Cl_2$ (38.8 mg, 0.043 mmol) en un vial de 10 ml con una barra de agitación magnética. Se añadió una solución de N-(3-fluoro-5-yodofenil)-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina (**048**) (143 mg, 0.427 mmol) en DMF (4 ml). El vial se selló, se calentó a 100 °C y se agitó durante 20 horas. El vial se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 5 ml de EtOAc, se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con 10 ml de EtOAc, y se evaporó al vacío. El material en bruto se cargó en seco sobre una columna de 2 g de sílice y se purificó por cromatografía en columna (fase normal ISCO, 12 g de columna gold, gradiente de EtOAc al 0-50 %/hexanos) para obtener N-(3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina (**049**) (82 mg, 0.245 mmol, 57 %). $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.33 - 1.40 (m, 12 H) 1.64 - 1.73 (m, 2 H) 1.80 - 1.94 (m, 2 H) 2.79 - 2.85 (m, 3 H) 3.48 - 3.61 (m, 2 H) 3.79 - 3.90 (m, 1 H) 4.04 - 4.13 (m, 2 H) 6.54 - 6.63 (m, 1 H)

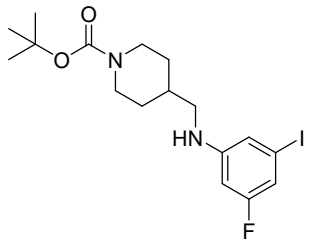
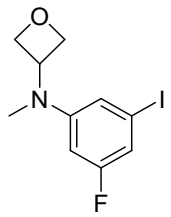
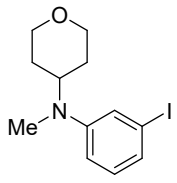
6.82 - 6.89 (m, 1 H) 6.98 - 7.04 (m, 1 H). LCMS: 336.3 $[M+H]^+$.

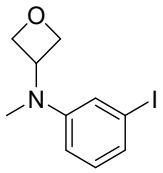
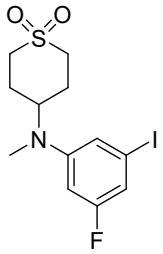
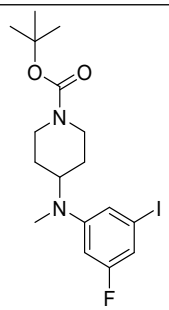
**[00334]** Los siguientes intermedios también se sintetizaron de acuerdo con los métodos generales de los **Procedimientos 20-22.**

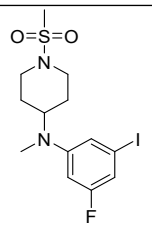
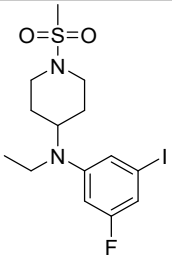
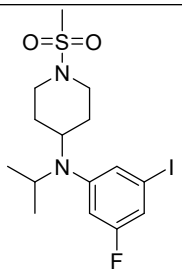
**Tabla 6. Caracterización de los intermedios sintetizados de acuerdo con los Procedimientos 20-22**

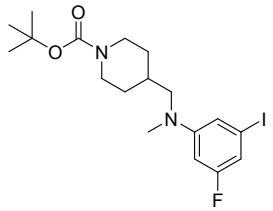
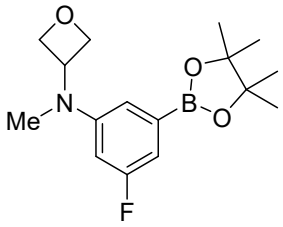
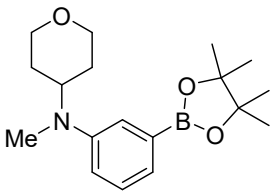
| Intermedio | Caracterización |
|---|---|
|  N-(3-fluoro-5-yodofenil)oxetan-3-amina | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.16 - 3.21 (m, 1 H) 4.49 - 4.54 (m, 2 H) 4.81 - 4.86 (m, 1 H) 5.01 (t, *J*=6.53 Hz, 2 H) 6.12 - 6.18 (m, 1 H) 6.62 - 6.66 (m, 1 H) 6.81 - 6.86 (m, 1 H). LCMS: 294.1 $[M+H]^+$. |
|  N-(3-yodofenil)tetrahidro-2H-piran-4-amina | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.41 - 1.55 (m, 2 H) 1.98 - 2.09 (m, 2 H) 3.42 - 3.62 (m, 4 H) 3.97 - 4.07 (m, 2 H) 6.54 - 6.60 (m, 1 H) 6.85 - 6.92 (m, 1 H) 6.94 - 6.99 (m, 1 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H). LCMS: 304.1 $[M+H]^+$. |
|  N-(3-yodofenil)oxetan-3-amina | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.10 - 4.24 (m, 1 H) 4.52 (s, 2 H) 4.57 - 4.65 (m, 1 H) 5.01 (t, *J*=6.65 Hz, 2 H) 6.43 - |

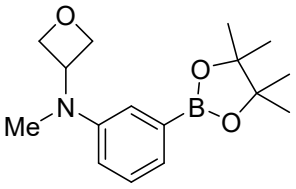
| | |
|---|---|
| | 6.51 (m, 1 H) 6.82 - 6.87 (m, 1 H) 6.88 - 6.94 (m, 1 H) 7.08 - 7.15 (m, 1 H). LCMS: 276.1 $[M+H]^+$. |
|  1,1-dióxido de 4-((3-fluoro-5-yodofenil)amino)tetrahidro-2H-tiopirano | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.10 - 2.26 (m, 2 H) 2.36 - 2.55 (m, 2 H) 3.04 - 3.28 (m, 4 H) 3.46 - 3.65 (m, 1 H) 3.69 - 3.89 (m, 1 H) 6.27 (d, *J*=11.04 Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 6.79 - 6.89 (m, 1 H). LCMS: 370.1 $[M+H]^+$. |
|  4-((3-fluoro-5-yodofenil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 - 1.40 (m, 2 H) 1.49 (s, 9 H) 1.96 - 2.06 (m, 2 H) 2.87 - 3.02 (m, 2 H) 3.31 - 3.45 (m, 1 H) 3.65 - 3.80 (m, 1 H) 3.99 - 4.12 (m, 2 H) 6.25 (d a, *J*=11.29 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.74 - 6.79 (m, 1 H). |
|  | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.50 - 1.66 (m, 2 H) 2.16 (dd a, *J*=13.24, 3.45 Hz, 2 H) 2.84 (s, 3 H) 2.87 - 2.97 (m, 2 H) 3.30 - 3.43 (m, 1 H) |

| | |
|---|---|
| N-(3-fluoro-5-yodofenil)-1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina | 3.72 (d a, *J*=2.13 Hz, 1 H) 3.75 - 3.85 (m, 2 H) 6.25 (dt, *J*=11.17, 2.13 Hz, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 6.75 - 6.82 (m, 1 H). LCMS: 399.2 $[M+H]^+$. |
|  4-(((3-fluoro-5-yodofenil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.18 (dd a, *J*=12.30, 3.14 Hz, 2 H) 1.48 (s, 9 H) 1.64 - 1.82 (m, 3 H) 2.72 (t a, *J*=12.36 Hz, 2 H) 3.00 (d, *J*=6.27 Hz, 2 H) 4.15 (c, *J*=7.07 Hz, 3 H) 6.27 (d a, *J*=11.17 Hz, 1 H) 6.70 - 6.80 (m, 2 H). |
|  N-(3-fluoro-5-yodofenil)-N-metiloxetan-3-amina | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.97 (s, 3 H) 4.66 - 4.79 (m, 3 H) 4.88 (d, *J*=6.40 Hz, 2 H) 6.23 - 6.29 (m, 1 H) 6.71 - 6.76 (m, 1 H) 6.82 - 6.90 (m, 1 H). LCMS: 308.1 $[M+H]^+$. |
|  N-(3-yodofenil)-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.63 - 1.74 (m, 2 H) 1.80 - 1.93 (m, 2 H) 2.79 (s, 3 H) 3.44 - 4.31 (m, 2 H) 3.51 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H) 3.72 - 3.84 (m, 1 H) 4.04 - 4.13 (m, 1 H) 6.74 - |

| | |
|---|---|
| | 6.81 (m, 1 H) 6.91 - 6.99 (m, 1 H) 7.04 - 7.09 (m, 1 H) 7.10 - 7.16 (m, 1 H). LCMS: 318.2 $[M+H]^+$. |
|  N-(3-yodofenil)-N-metiloxetan-3-amina | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.94 (s, 3 H) 4.63 - 4.72 (m, 1 H) 4.72 - 4.78 (m, 2 H) 4.81 - 4.92 (m, 2 H) 6.53 - 6.64 (m, 1 H) 6.90 - 7.02 (m, 2 H) 7.12 - 7.19 (m, 1 H). LCMS: 290.3 $[M+H]^+$. |
|  1,1-dióxido de 4-((3-fluoro-5-yodofenil)(metil)amino)tetrahidro-2H-tiopirano | LCMS: 384.1 $[M+H]^+$. |
|  4-((3-fluoro-5-yodofenil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.50 (s, 9 H) 1.60 - 1.78 (m, 4 H) 2.76 (s, 3 H) 2.77 - 2.88 (m, 2 H) 3.58 - 3.70 (m, 1 H) 4.18 - 4.37 (m, 2 H) 6.38 - 6.47 (m, 1 H) 6.76 - 6.82 (m, 1 H) 6.85 - 6.90 (m, 1 H). |

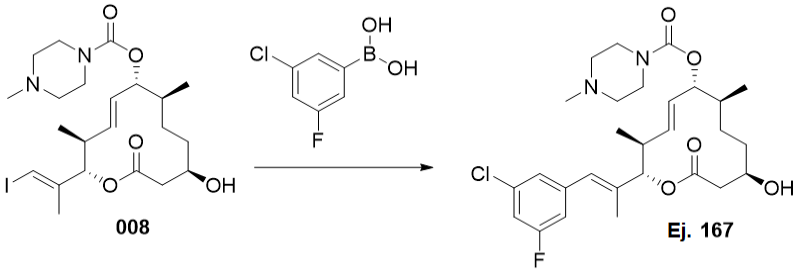
| | |
|---|---|
|  <br>N-(3-fluoro-5-yodofenil)-N-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina | LCMS: 413.2 $[M+H]^+$. |
|  <br>N-etil-N-(3-fluoro-5-yodofenil)-1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.18 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H) 1.80 - 1.98 (m, 4 H) 2.73 - 2.83 (m, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 3.27 (c, *J*=7.07 Hz, 2 H) 3.54 - 3.67 (m, 1 H) 3.93 - 4.03 (m, 2 H) 6.37 (dt, *J*=12.89, 2.02 Hz, 1 H) 6.78 (d a, *J*=7.53 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H). LCMS: 427.7 $[M+H]^+$. |
|  <br>N-(3-fluoro-5-yodofenil)-N-isopropil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina | LCMS: 441.8 $[M+H]^+$. |

| | |
|---|---|
|  <br>4-(((3-fluoro-5-yodofenil)(metil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.08 - 1.24 (m, 2 H) 1.48 (s, 9 H) 1.66 (d a, *J*=14.56 Hz, 2 H) 1.87 (ddd, *J*=11.45, 7.69, 3.83 Hz, 1 H) 2.67 (t a, *J*=12.61 Hz, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 3.17 (d, *J*=7.28 Hz, 2 H) 4.15 (m, 2 H) 6.31 (dt, *J*=12.67, 2.26 Hz, 1 H) 6.73 - 6.80 (m, 2 H). |
|  <br>N-(3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-N-metiloxetan-3-amina | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36 (s, 12 H) 2.95 - 2.99 (m, 3 H) 4.72 - 4.82 (m, 3 H) 4.85 - 4.95 (m, 2 H) 6.35 - 6.46 (m, 1 H) 6.84 - 6.89 (m, 1 H) 6.91 - 6.97 (m, 1 H). LCMS: 308.3 $[M+H]^+$. |
|  <br>N-metil-N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-amina | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.37 (s, 12 H) 1.64 - 1.75 (m, 2 H) 1.80 - 1.94 (m, 2 H) 2.83 (s, 3 H) 3.46 - 3.61 (m, 2 H) 3.79 - 3.91 (m, 1 H) 4.04 - 4.11 (m, 2 H) 6.92 - 6.99 (m, 1 H) 7.19 - 7.28 (m, 2 H) 7.29 - 7.31 (m, 1 H). LCMS: |

| | |
|---|---|
| | 318.2 $[M+H]^+$. |
|  <br>N-metil-N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)oxetan-3-amina: | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36 (s, 12 H) 2.93 - 2.96 (m, 3 H) 4.71 - 4.79 (m, 3 H) 4.86 - 4.92 (m, 2 H) 6.73 - 6.79 (m, 1 H) 7.11 - 7.17 (m, 1 H) 7.23 - 7.28 (m, 1 H) 7.29 - 7.34 (m, 1 H). LCMS: 290.8 $[M+H]^+$. |

Síntesis de productos de acoplamiento de boronato:

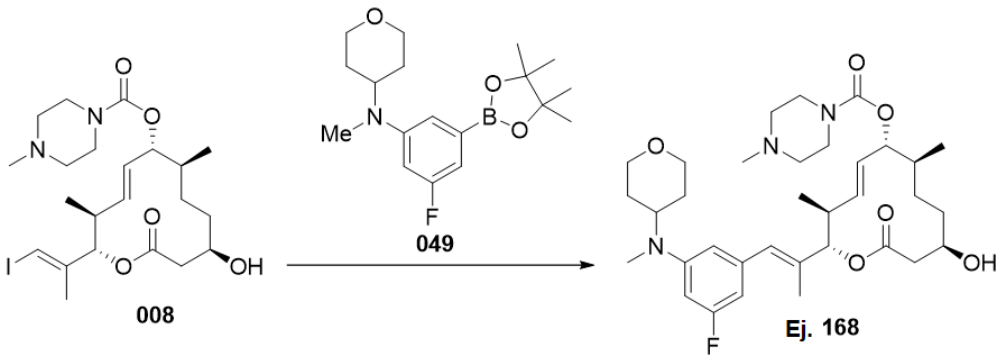
**Procedimiento 23.**




**[00335]** Una solución de yoduro (**008**) (39 mg, 0.073 mmol) y ácido (3-cloro-5-fluorofenil)borónico (15.27 mg, 0.088 mmol) en 1,4-dioxano (1.0 ml) se cargó en un vial de 4 ml con una barra de agitación magnética. El vial se desgasificó con argón durante 5 minutos. Se añadieron óxido de plata (I) (50.7 mg, 0.219 mmol) y tetraquis paladio (8.43 mg., 0.007 mmol), se calentaron a 80 °C, y se agitaron durante 1 hora. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con 15 ml de EtOAc, y se concentró al vacío. El material en bruto se cargó en seco sobre 1 g de sílice y se purificó por cromatografía en columna (fase normal ISCO, 12 g de columna gold, gradiente de MeOH al 0-

20 %/DCM) para proporcionar el producto **Ejemplo 167** (15.2 mg, 0.028 mmol, 39 % de rendimiento).

**Procedimiento 24.**

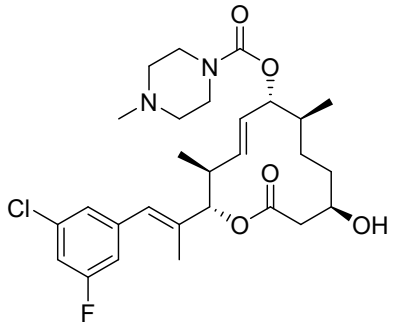


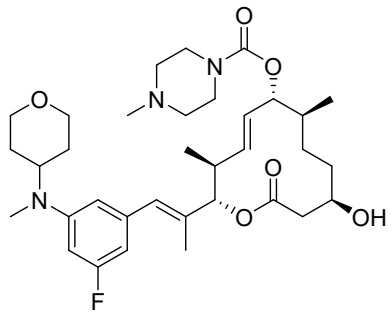

**[00336]** Una solución de yoduro (**008**) (30 mg, 0.056 mmol) y N-(3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina (**049**) (28.2 mg, 0.084 mmol) en 1,4-dioxano (1.0 ml) se cargó en un vial de 4 ml con una barra de agitación magnética. La solución se desgasificó durante 5 minutos. Se añadieron óxido de plata (I) (39.0 mg, 0.168 mmol) y tetraquis paladio (6.49 mg, 0.0056 mmol). La dispersión resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante 3 horas. El vial se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con 15 ml de EtOAc, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN/$H_2O$ con ácido fórmico al 0.1 %) y se liofilizó, produciendo el **Ejemplo 168** (2.3 mg, 0.0037 mmol, 7 %).

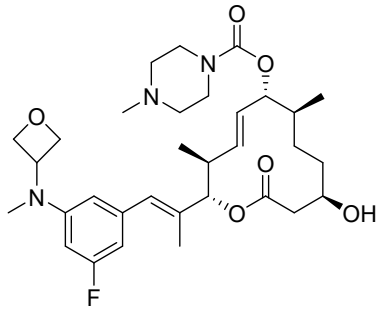
**[00337]** Los Compuestos 167-171 se sintetizaron de acuerdo con los métodos generales de los Procedimientos 23 y 24:

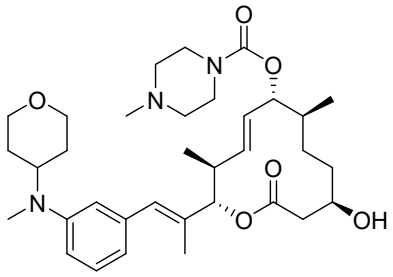
**Tabla 7. Caracterización de los Compuestos 167-171**

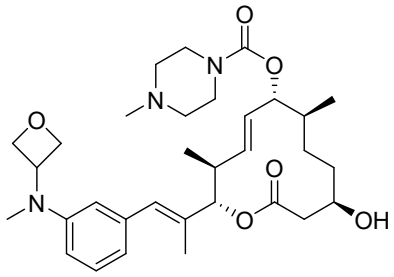
| **Ej.** | **Estructura y nombre químico IUPAC** | **Caracterización** |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| 167 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 1.02 (dd, *J*=10.04, 6.78 Hz, 6 H) 1.30 - 1.36 (m, 1 H) 1.45 - 1.56 (m, 2 H) 1.76 - 1.87 (m, 1 H) 1.89 (d, *J*=1.25 Hz, 3 H) 1.95 (dd a, *J*=7.34, 3.45 Hz, 1 H) 2.32 (s, 3 H) 2.38 (s a, 4 H) 2.51 - 2.72 (m, 3 H) 3.30 - 3.40 (m, 1 H) 3.51 (s a, 4 H) 3.76 (s a, 1 H) 4.91 (t, *J*=10.10 Hz, 1 H) 5.27 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.43 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.61 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 6.90 (d, *J*=9.41 Hz, 1 H) 7.00 (dt, *J*=8.41, 2.07 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H). LCMS: 538.5 $[M+H]^+$ |

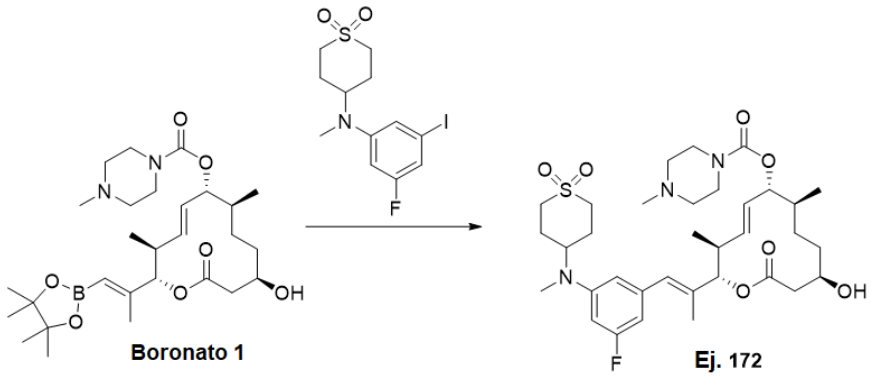
| | | |
|---|---|---|
| 168 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil(oxan-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) ä ppm 0.90 (dd, *J*=6.71, 2.45 Hz, 6 H) 1.19 - 1.34 (m, 3 H) 1.42 - 1.60 (m, 4 H) 1.66 - 1.78 (m, 2 H) 1.84 (d, *J*=1.00 Hz, 4 H) 2.17 (s, 3 H) 2.20 - 2.38 (m, 5 H) 2.73 (s, 3 H) 3.29 (s, 2 H) 3.34 - 3.40 (m, 3 H) 3.47 (t a, *J*=11.11 Hz, 2 H) 3.68 - 3.78 (m, 1 H) 3.84 - 3.97 (m, 3 H) 4.61 (d, *J*=5.02 Hz, 1 H) 4.70 (t, *J*=9.41 Hz, 1 H) 5.01 (d, *J*=10.29 Hz, 1 H) 5.35 - 5.56 (m, 2 H) 6.34 - 6.42 (m, 1 H) 6.45 - 6.52 (m, 2 H) 6.52 - 6.58 (m, 1 H). LCMS: 616.6 $[M+H]^+$ |

| | | |
|---|---|---|
| 169 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil(oxetan-3-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.91 (t, *J*=6.53 Hz, 6 H) 1.12 - 1.23 (m, 3 H) 1.37 - 1.45 (m, 2 H) 1.67 - 1.76 (m, 3 H) 1.68 - 1.74 (m, 2 H) 1.78 (d, *J*=1.25 Hz, 3 H) 1.81 - 1.91 (m, 1 H) 2.43 - 2.50 (m, 4 H) 2.51 - 2.60 (m, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 3.57 - 3.69 (m, 4 H) 4.53 - 4.63 (m, 1 H) 4.66 (t, *J*=6.27 Hz, 2 H) 4.73 - 4.85 (m, 3 H) 5.17 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.25 - 5.36 (m, 1 H) 5.52 (dd, *J*=14.93, 10.04 Hz, 1 H) 6.08 - 6.17 (m, 2 H) 6.36 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H) 6.40 (s, 1 H). LCMS: 588.6 $[M+H]^+$ |

| | | |
|---|---|---|
| 170 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-[metil(oxan-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) ä ppm 0.83 (d, *J*=6.65 Hz, 6 H) 1.08 - 1.29 (m, 3 H) 1.33 - 1.52 (m, 5 H) 1.63 - 1.70 (m, 2 H) 1.76 (d, *J*=1.13 Hz, 4 H) 2.09 (s, 5 H) 2.20 - 2.30 (m, 2 H) 2.46 - 2.56 (m, 2 H) 2.65 (s, 3 H) 3.32 - 3.43 (m, 3 H) 3.57 - 3.70 (m, 1 H) 3.74 - 3.90 (m, 3 H) 4.53 (d, *J*=5.15 Hz, 1 H) 4.62 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 4.58 - 4.71 (m, 1 H) 4.93 (d, *J*=3.01 Hz, 1 H) 5.27 - 5.45 (m, 3 H) 6.41 (s, 1 H) 6.55 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 6.62 (s, 1 H) 6.68 (dd, *J*=8.53, 2.26 Hz, 1 H) 7.09 (t, *J*=7.91 Hz, 1 H). LCMS: 598.7 $[M+H]^+$ |

| | | |
|---|---|---|
| 171 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-[metil(oxetan-3-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 1.02 (t, *J*=7.22 Hz, 6 H) 1.24 - 1.31 (m, 2 H) 1.45 - 1.55 (m, 3 H) 1.77 - 1.86 (m, 1 H) 1.90 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.93 - 2.00 (m, 1 H) 2.27 - 2.46 (m, 6 H) 2.53 - 2.70 (m, 3 H) 2.92 (s, 3 H) 3.40 - 3.60 (m, 4 H) 3.67 - 3.81 (m, 1 H) 4.60 - 4.70 (m, 1 H) 4.76 (t, *J*=6.15 Hz, 2 H) 4.83 - 5.03 (m, 3 H) 5.30 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.42 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 5.63 (dd, *J*=14.81, 10.16 Hz, 1 H) 6.55 (d, *J*=7.03 Hz, 3 H) 6.79 (d, *J*=7.65 Hz, 1 H) 7.19 - 7.26 (m, 1 H). LCMS: 570.6 $[M+H]^+$ |

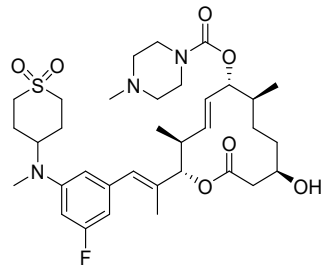
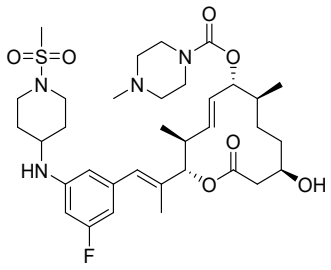
**Procedimiento 25.**

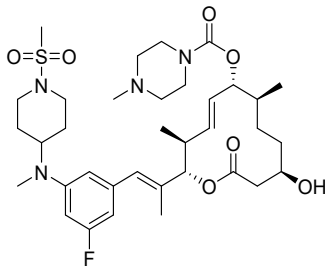


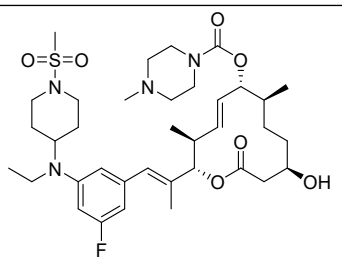
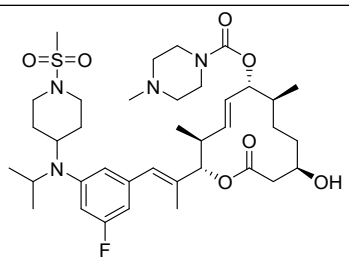

**[00338]** Una solución de **Boronato 1** (11 mg, 0.021 mmol) y 1,1-dióxido de 4-((3-fluoro-5-yodofenil)(metil)amino)tetrahidro-2H-tiopirano (11.83 mg, 0.031 mmol)) en 1,4-dioxano (1.0 ml) se cargó en un vial de 4 ml con una barra de agitación magnética. La solución se desgasificó durante 5 minutos. Se añadieron óxido de plata (I) (14.31 mg, 0.062 mmol) y tetraquis paladio (2.38 mg, 0.0021 mmol). La dispersión resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante 3 horas. El vial se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con 15 ml de EtOAc, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN/$H_2O$ con ácido fórmico al 0.1 %) y se liofilizó para obtener el **Ejemplo 172** (5.1 mg, 0.0077 mmol, 37 %).

**[00339]** Los Compuestos 172-176 se sintetizaron de acuerdo con los métodos generales del Procedimiento 25:

**Tabla 8. Caracterización de los Compuestos 172-176**

| Ej. | Estructura y nombre químico IUPAC | Caracterización |
|---|---|---|
| 172 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1,1-dioxotian-4-il)-metilamino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.96 - 1.08 (m, 6 H) 1.19 - 1.34 (m, 2 H) 1.43 - 1.52 (m, 1 H) 1.71 - 1.88 (m, 2 H) 1.90 (d, *J*=1.00 Hz, 3 H) 1.92 - 2.02 (m, 1 H) 2.06 - 2.18 (m, 2 H) 2.25 - 2.75 (m, 12 H) 2.82 (s, 3 H) 3.10 - 3.24 (m, 4 H) 3.28 - 3.45 (m, 1 H) 3.45 - 3.68 (m, 3 H) 3.68 - 3.88 (m, 2 H) 4.83 - 4.96 (m, 1 H) 5.20 - 5.34 (m, 1 H) 5.35 - 5.49 (m, 1 H) 5.54 - 5.68 (m, 1 H) 6.31 - 6.59 (m, 4 H). LCMS: 664.6 $[M+H]^+$ |
| 173 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de | LCMS: 679.6 $[M+H]^+$ |

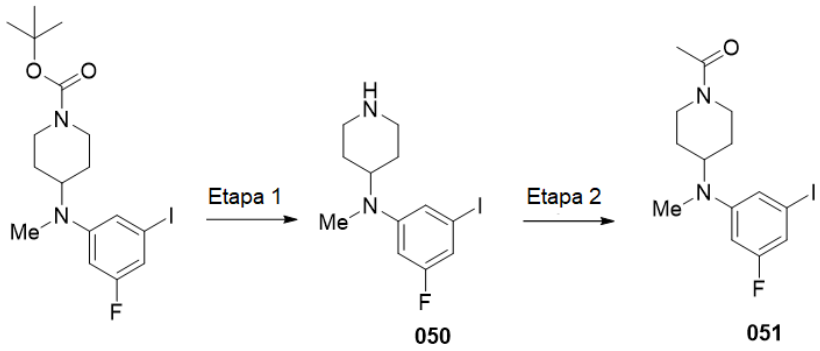
| | | |
|---|---|---|
| | [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | |
| 174 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 1.02 (t, *J*=7.40 Hz, 6 H) 1.24 - 1.32 (m, 2 H) 1.46 - 1.53 (m, 2 H) 1.84 - 1.89 (m, 3 H) 1.90 (s, 4 H) 1.93 - 1.96 (m, 1 H) 2.30 - 2.47 (m, 5 H) 2.52 - 2.72 (m, 5 H) 2.80 (s, 5 H) 2.85 (s, 3 H) 3.33 - 3.42 (m, 1 H) 3.47 - 3.60 (m, 3 H) 3.61 - 3.81 (m, 3 H) 3.98 (d a, *J*=10.54 Hz, 2 H) 4.91 (t, *J*=9.79 Hz, 1 H) 5.28 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.42 (dd, *J*=15.18, 9.41 Hz, 1 H) 5.62 (dd, *J*=14.74, 9.60 Hz, 1 H) 6.35 - 6.47 (m, 3 H) 6.53 (s, 1 H). LCMS: 693.7 $[M+H]^+$ |

| | | |
|---|---|---|
| 175 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-[etil-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)amino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.91 (dd, *J*=8.85, 6.84 Hz, 6 H) 1.08 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H) 1.13 - 1.22 (m, 2 H) 1.35 - 1.46 (m, 2 H) 1.64 - 1.79 (m, 5 H) 1.79 - 1.89 (m, 6 H) 2.32 (dd a, *J*=3.58, 1.57 Hz, 3 H) 2.41 - 2.61 (m, 5 H) 2.69 (d a, *J*=11.04 Hz, 2 H) 2.74 (s, 3 H) 3.18 (c, *J*=7.07 Hz, 2 H) 3.40 - 3.59 (m, 5 H) 3.61 - 3.71 (m, 1 H) 3.82 - 3.92 (m, 2 H) 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1 H) 5.18 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=15.25, 9.47 Hz, 1 H) 5.52 (dd, *J*=14.93, 10.04 Hz, 1 H) 6.19 - 6.33 (m, 3 H) 6.41 (s, 1 H). LCMS: 707.5 $[M+H]^+$ |
| 176 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2- | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.92 (t, *J*=6.46 Hz, 6 H) 1.12 (d, *J*=6.65 Hz, 6 H) 1.15 - 1.22 (m, 2 H) 1.35 - 1.44 (m, 2 H) 1.65 - 1.79 (m, 4 H) 1.81 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.82 - 1.90 (m, 2 H) |

| | | |
|---|---|---|
| | [(E)-1-[3-fluoro-5-[(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)-propan-2-ilamino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 2.33 - 2.60 (m, 8 H) 2.68 (s, 3 H) 2.72 (s, 3 H) 3.23 - 3.33 (m, 2 H) 3.46 - 3.71 (m, 6 H) 3.76 (d a, *J*=11.29 Hz, 2 H) 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1 H) 5.18 (d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.52 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.34 - 6.56 (m, 4 H). LCMS: 721.7 $[M+H]^+$ |

Síntesis de intermedios de piperidina:

**Procedimiento 26.**



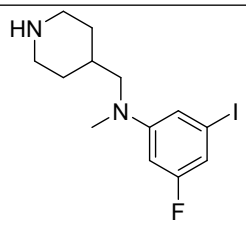
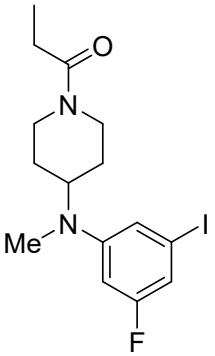

**050** **051**

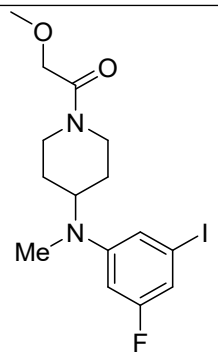
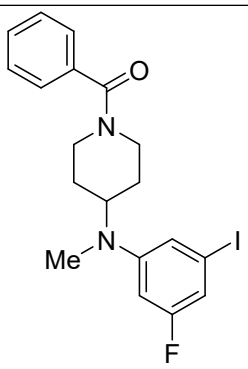
**[00340]** **Etapa 1:** Una solución de 4-((3-fluoro-5-yodofenil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (590 mg, 1.359 mmol) en metanol (15 ml, 370.765 mmol) se cargó en un matraz de fondo redondo de 50 ml con una barra de agitación magnética. Se añadió HCl (4.0 M en dioxano, 1.698 ml, 6.793 mmol), la solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron al vacío para obtener N-(3-fluoro-5-yodofenil)-N-metilpiperidin-4-amina HCl (**050**) (500 mg, 1.349 mmol, 99 %). LCMS: 335.1 $[M+H]^+$.

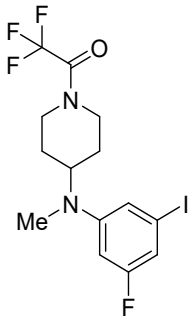
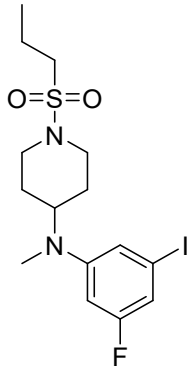
**[00341]** **Etapa 2:** Una solución de N-(3-fluoro-5-yodofenil)-N-metilpiperidin-4-amina HCl (**050**) (50 mg, 0.135 mmol) en diclorometano (2 ml) se cargó en un vial de 5 ml con una barra de agitación magnética. Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.059 ml, 0.337 mmol) y después cloruro de acetilo (0.014 ml, 0.202 mmol). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se repartió entre agua (10 ml) y DCM (10 ml), se extrajo con DCM (3 X 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), se secaron con MgSO4, se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se cargó en seco sobre 2 g de sílice y se purificó por cromatografía en columna (fase normal ISCO, 24 g de columna gold, gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos) para obtener 1-(4-((3-fluoro-5-yodofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)etan-1-ona **(051)** (24 mg, 0.064 mmol, 47 %). $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.61 - 1.73 (m, 2 H) 1.74 - 1.90 (m, 2 H) 2.15 (s, 3 H) 2.62 (td, *J*=12.77, 2.45 Hz, 1 H) 2.75 (s, 3 H) 3.11 - 3.24 (m, 1 H) 3.63 - 3.80 (m, 1 H) 3.95 (dd a, *J*=13.55, 2.38 Hz, 1 H) 4.76 - 4.87 (m, 1 H) 6.44 (dt, *J*=12.58, 2.18 Hz, 1 H) 6.82 (dt, *J*=7.53, 1.69 Hz, 1 H) 6.89 (s, 1 H). LCMS: 377.2 $[M+H]^+$.

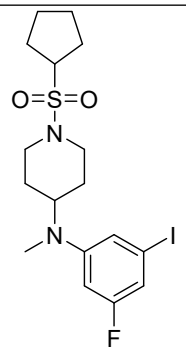
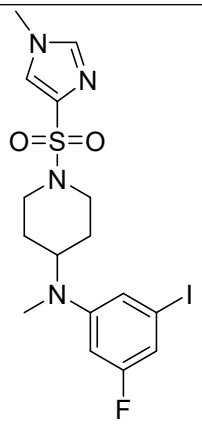
**[00342]** Los siguientes intermedios también se sintetizaron de acuerdo con los métodos generales en el Procedimiento 26:

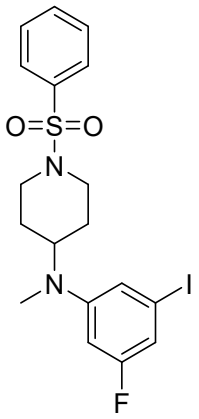
**Tabla 9. Caracterización de intermedios sintetizados de acuerdo con el Procedimiento 26**

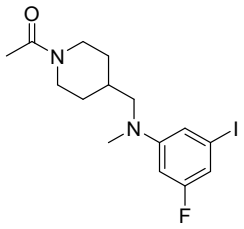
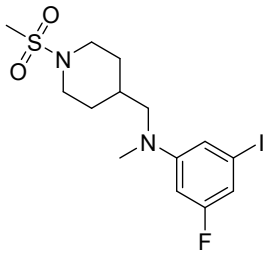
| Intermedio | Caracterización |
|---|---|
|  <br>3-fluoro-5-yodo-N-metil-N-(piperidin-4-ilmetil)anilina | Usado en la siguiente etapa sin purificación. LCMS: 349.0 $[M+H]^+$. |
|  <br>1-(4-((3-fluoro-5-yodofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)propan-1-ona | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 (t, *J*=7.47 Hz, 3 H) 1.59 - 1.72 (m, 2 H) 1.73 - 1.89 (m, 2 H) 2.40 (c, *J*=7.40 Hz, 2 H) 2.52 - 2.68 (m, 1 H) 2.75 (s, 3 H) 3.13 (t a, *J*=13.05 Hz, 1 H) 3.62 - 3.79 (m, 1 H) 3.92 - 4.10 (m, 1 H) 4.77 - 4.95 (m, 1 H) 6.44 (d a, *J*=12.55 Hz, 1 H) 6.81 (d, *J*=7.65 Hz, 1 H) 6.89 (s, 1 H). LCMS: 391.2 $[M+H]^+$. |

| | |
|---|---|
|  <br>1-(4-((3-fluoro-5-yodofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)-2-metoxietan-1-ona | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.69 (cd, *J*=12.42, 4.39 Hz, 2 H) 1.76 - 1.88 (m, 2 H) 2.67 (t a, *J*=12.42 Hz, 1 H) 2.75 (s, 3 H) 3.12 (s a, 1 H) 3.47 (s, 3 H) 3.66 - 3.81 (m, 1 H) 4.01 - 4.22 (m, 3 H) 4.78 (d a, *J*=13.30 Hz, 1 H) 6.43 (dt, *J*=12.58, 2.24 Hz, 1 H) 6.77 - 6.84 (m, 1 H) 6.88 (s, 1 H). LCMS: 407.2 $[M+H]^+$. |
|  <br>(4-((3-fluoro-5-yodofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)(fenil)metanona | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.64 - 1.97 (m, 4 H) 2.79 (s, 3 H) 2.83 - 3.26 (m, 2 H) 3.68 - 3.83 (m, 1 H) 3.84 - 4.05 (m, 1 H) 4.78 - 5.05 (m, 1 H) 6.46 (d a, *J*=12.55 Hz, 1 H) 6.83 (d, *J*=7.53 Hz, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 7.45 (s, 5 |

| | |
|---|---|
| | H). LCMS: 439.7 $[M+H]^+$. |
|  <br>2,2,2-trifluoro-1-(4-((3-fluoro-5-yodofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)etan-1-ona | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.68 - 1.83 (m, 2 H) 1.85 - 1.96 (m, 2 H) 2.76 (s, 3 H) 2.86 (t a, *J*=12.30 Hz, 1 H) 3.17 - 3.33 (m, 1 H) 3.73 - 3.87 (m, 1 H) 4.17 (dd a, *J*=13.87, 1.94 Hz, 1 H) 4.74 (ddt, *J*=13.52, 4.39, 2.34, 2.34 Hz, 1 H) 6.44 (d, *J*=12.42 Hz, 1 H) 6.79 - 6.87 (m, 1 H) 6.89 (s, 1 H). LCMS: 431.7 $[M+H]^+$. |
|  <br>N-(3-fluoro-5-yodofenil)-N-metil-1-(propilsulfonil)piperidin-4-amina | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.10 (t, *J*=7.47 Hz, 3 H) 1.77 - 1.96 (m, 6 H) 2.78 (s, 3 H) 2.84 - 2.98 (m, 4 H) 3.56 - 3.67 (m, 1 H) 3.98 (dt, *J*=12.45, 2.12 Hz, 2 H) 6.41 (dt, |

| | |
|---|---|
| | *J*=12.61, 2.16 Hz, 1 H) 6.80 (dt, *J*=7.53, 1.69 Hz, 1 H) 6.86 (s, 1 H). LCMS: 441.7 $[M+H]^+$. |
|  <br>1-(ciclopentilsulfonil)-N-(3-fluoro-5-yodofenil)-N-metilpiperidin-4-amina | $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.59 - 1.73 (m, 2 H) 1.77 - 1.94 (m, 6 H) 1.98 - 2.08 (m, 4 H) 2.78 (s, 3 H) 2.88 - 3.01 (m, 2 H) 3.47 (quin, *J*=8.16 Hz, 1 H) 3.55 - 3.68 (m, 1 H) 4.00 (dt, *J*=12.61, 2.16 Hz, 2 H) 6.42 (dt, *J*=12.55, 2.26 Hz, 1 H) 6.78 - 6.83 (m, 1 H) 6.87 (s, 1 H). LCMS: 467.2 $[M+H]^+$. |
|  | $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.72 - 1.82 (m, 2 H) 1.92 (cd, *J*=12.36, 4.20 Hz, 2 H) 2.69 - 2.82 (m, 5 H) 3.50 (tt, *J*=11.75, 3.87 Hz, 1 H) 3.81 |

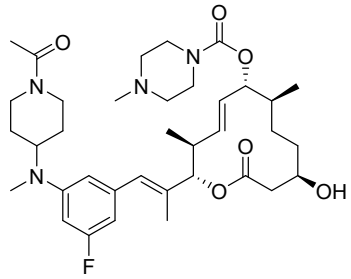
| | |
|---|---|
| N-(3-fluoro-5-yodofenil)-N-metil-1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-amina | (s, 3 H) 4.03 (dt, *J*=12.20, 2.12 Hz, 2 H) 6.36 (dt, *J*=12.67, 2.26 Hz, 1 H) 6.75 - 6.79 (m, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 7.48 (d, *J*=1.38 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=1.13 Hz, 1 H). LCMS: 479.2 $[M+H]^+$. |
|  <br>N-(3-fluoro-5-yodofenil)-N-metil-1-(fenilsulfonil)piperidin-4-amina | $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.73 - 1.82 (m, 2 H) 1.91 (cd, *J*=12.36, 4.33 Hz, 2 H) 2.39 (td, *J*=12.14, 2.57 Hz, 2 H) 2.75 (s, 3 H) 3.42 (tt, *J*=11.70, 3.86 Hz, 1 H) 3.99 (dt, *J*=11.89, 2.15 Hz, 2 H) 6.34 (dt, *J*=12.55, 2.26 Hz, 1 H) 6.73 - 6.82 (m, 2 H) 7.55 - 7.63 (m, 2 H) 7.64 - 7.71 (m, 1 H) 7.78 - 7.85 (m, 2 H). LCMS: 475.1 $[M+H]^+$. |

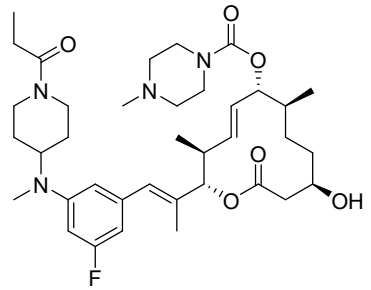
| | |
|---|---|
|  <br>1-(4-(((3-fluoro-5-yodofenil)(metil)amino)metil)piperidin-1-il)etan-1-ona | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.09 - 1.25 (m, 2 H) 1.74 (s a, 2 H) 1.97 (ddd, *J*=11.48, 7.72, 4.02 Hz, 1 H) 2.11 (s, 3 H) 2.52 (t a, *J*=11.98 Hz, 1 H) 2.96 (s, 3 H) 2.98 - 3.13 (m, 1 H) 3.18 (d, *J*=7.28 Hz, 2 H) 3.86 (d a, *J*=13.43 Hz, 1 H) 4.69 (d a, *J*=12.42 Hz, 1 H) 6.30 (dt, *J*=12.67, 2.26 Hz, 1 H) 6.73 - 6.81 (m, 2 H). LCMS: 391.0 $[M+H]^+$. |
|  <br>3-fluoro-5-yodo-N-metil-N-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)anilina | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.33 - 1.49 (m, 2 H) 1.73 - 1.92 (m, 3 H) 2.64 (td, *J*=12.11, 2.38 Hz, 2 H) 2.79 (s, 3 H) 2.97 (s, 3 H) 3.21 (d, *J*=7.03 Hz, 2 H) 3.80 - 3.94 (m, 2 H) 6.30 (dt, |

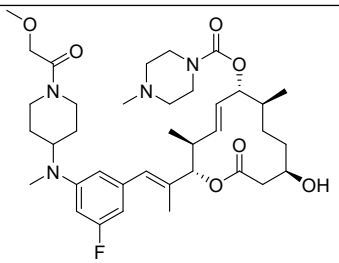
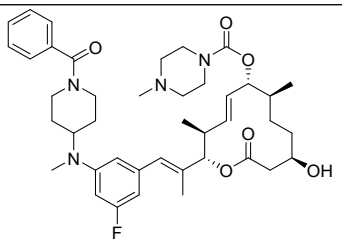
| | |
|---|---|
| | *J*=12.52, 2.21 Hz, 1 H) 6.71 - 6.80 (m, 2 H). LCMS: 427.0 $[M+H]^+$. |

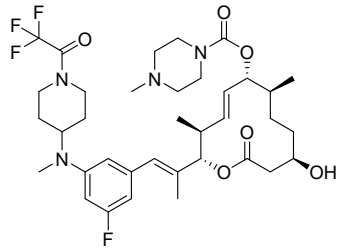
**[00343] Los Compuestos 177-187 se generaron a partir de los intermedios anteriores usando los métodos generales de los Procedimientos 23, 24, y 25:**

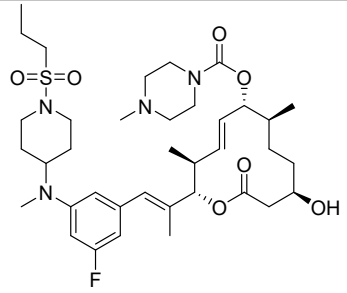
**Tabla 10. Caracterización de los Compuestos 177-187**

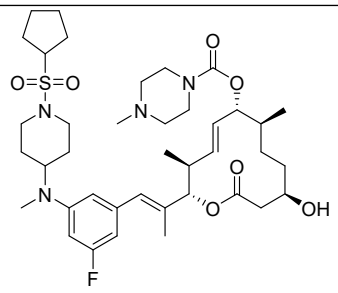
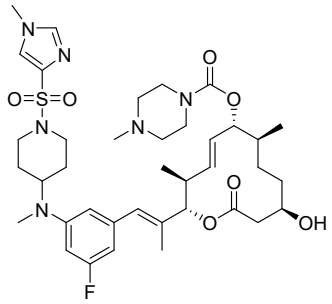
| Ej. | Estructura y nombre químico IUPAC | Caracterización |
|---|---|---|
| 177 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-acetilpiperidin-4-il)-metilamino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.92 (t, *J*=6.59 Hz, 6 H) 1.15 - 1.21 (m, 2 H) 1.37 - 1.43 (m, 2 H) 1.51 - 1.65 (m, 4 H) 1.66 - 1.77 (m, 4 H) 1.80 (d, *J*=1.00 Hz, 3 H) 1.83 - 1.91 (m, 1 H) 2.05 (s, 3 H) 2.21 - 2.38 (m, 4 H) 2.42 - 2.60 (m, 6 H) 2.66 (s, 3 H) 3.01 - 3.14 (m, 1 H) 3.29 (d a, *J*=10.29 Hz, 1 H) 3.59 - 3.74 (m, 3 H) 3.80 - 3.90 (m, 1 H) 4.71 (dd a, *J*=14.93, 2.64 Hz, 1 H) 4.81 (t, *J*=10.16 Hz, 1 H) 5.18 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=15.06, 9.79 Hz, 1 H) 5.52 (dd, |

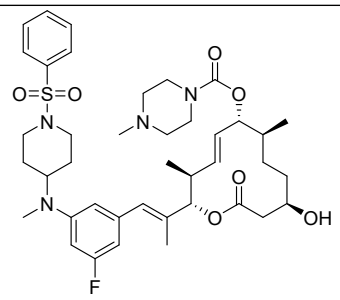
| | | |
|---|---|---|
| | | *J*=15.00, 10.10 Hz, 1 H) 6.24 - 6.35 (m, 3 H) 6.43 (s, 1 H). LCMS: 657.5 $[M+H]^+$ |
| 178 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-(1-propanoilpiperidin-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.91 (t, *J*=6.96 Hz, 6 H) 1.09 (t, *J*=7.47 Hz, 3 H) 1.13 - 1.22 (m, 2 H) 1.34 - 1.46 (m, 2 H) 1.57 - 1.63 (m, 2 H) 1.64 - 1.76 (m, 4 H) 1.80 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.82 - 1.90 (m, 1 H) 2.30 (d a, *J*=7.40 Hz, 7 H) 2.41 - 2.60 (m, 6 H) 2.66 (s, 3 H) 2.97 - 3.09 (m, 1 H) 3.38 - 3.58 (m, 3 H) 3.58 - 3.73 (m, 2 H) 3.85 - 3.95 (m, 1 H) 4.73 (dd a, *J*=13.18, 2.13 Hz, 1 H) 4.80 (t, *J*=10.04 Hz, 1 H) 5.18 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.52 (dd, *J*=14.93, 10.04 Hz, 1 H) 6.25 - 6.34 (m, 3 H) 6.42 (s, 1 H). LCMS: 671.6 $[M+H]^+$ |

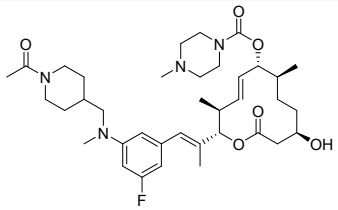
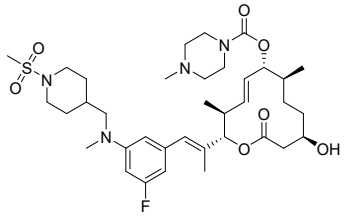
| | | |
|---|---|---|
| 179 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[[1-(2-metoxiacetil)piperidin-4-il]-metilamino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.92 (t, *J*=6.90 Hz, 6 H) 1.17 (s a, 2 H) 1.37 - 1.45 (m, 2 H) 1.56 - 1.65 (m, 4 H) 1.67 - 1.77 (m, 4 H) 1.80 (d, *J*=1.00 Hz, 3 H) 1.82 - 1.91 (m, 1 H) 2.29 - 2.35 (m, 2 H) 2.43 - 2.61 (m, 6 H) 2.66 (s, 3 H) 2.93 - 3.10 (m, 1 H) 3.37 (s, 3 H) 3.38 - 3.59 (m, 3 H) 3.59 - 3.76 (m, 3 H) 3.87 - 3.97 (m, 1 H) 3.98 - 4.13 (m, 2 H) 4.63 - 4.72 (m, 1 H) 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1 H) 5.18 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.32 (dd, *J*=15.00, 9.47 Hz, 1 H) 5.52 (dd, *J*=15.12, 9.98 Hz, 1 H) 6.25 - 6.34 (m, 3 H) 6.43 (s, 1 H). LCMS: 687.6 $[M+H]^+$ |
| 180 |  <br>4-metilpiperazin-1- | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.92 (t, *J*=7.47 Hz, 6 H) 1.12 - 1.23 (m, 2 H) 1.35 - 1.46 (m, 2 H) 1.55 - 1.77 (m, 6 H) 1.80 (s, 3 H) 1.82 - 1.92 (m, 1 H) 2.18 - |

| | | |
|---|---|---|
| | carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-benzoilpiperidin-4-il)-metilamino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 2.41 (m, 6 H) 2.41 - 2.63 (m, 4 H) 2.70 (s, 3 H) 2.94 - 3.11 (m, 1 H) 3.20 - 3.34 (m, 1 H) 3.35 - 3.55 (m, 3 H) 3.60 - 3.92 (m, 3 H) 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 2 H) 5.18 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=15.12, 9.60 Hz, 1 H) 5.52 (dd, *J*=15.06, 10.16 Hz, 1 H) 6.25 - 6.35 (m, 3 H) 6.43 (s, 1 H) 7.34 (s, 5 H). LCMS: 719.8 $[M+H]^+$ |
| 181 |  4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.92 (t, *J*=6.96 Hz, 6 H) 1.14 - 1.24 (m, 2 H) 1.37 - 1.46 (m, 1 H) 1.64 - 1.75 (m, 4 H) 1.80 (d, *J*=1.25 Hz, 5 H) 1.84 - 1.89 (m, 1 H) 2.31 (s a, 3 H) 2.36 - 2.62 (m, 7 H) 2.67 (s, 3 H) 2.70 - 2.82 (m, 1 H) 3.14 (t a, *J*=12.42 Hz, 1 H) 3.50 (dd a, *J*=5.83, 2.95 Hz, 4 H) 3.61 - 3.67 (m, 1 H) 3.68 - 3.79 (m, 1 H) 3.99 - 4.14 (m, 1 H) 4.63 (d a, *J*=13.55 Hz, 1 H) 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1 H) |

| | | |
|---|---|---|
| | | 5.18 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.32 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.52 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 6.26 - 6.37 (m, 3 H) 6.43 (s, 1 H). LCMS: 711.7 $[M+H]^+$ |
| 182 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-(1-propilsulfonilpiperidin-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.92 (dd, *J*=8.34, 6.84 Hz, 6 H) 1.00 (t, *J*=7.47 Hz, 3 H) 1.15 - 1.20 (m, 2 H) 1.37 - 1.47 (m, 2 H) 1.69 - 1.78 (m, 7 H) 1.80 (s, 5 H) 1.82 - 1.90 (m, 1 H) 2.24 - 2.30 (m, 1 H) 2.32 - 2.40 (m, 3 H) 2.44 - 2.61 (m, 4 H) 2.69 (s, 3 H) 2.82 (s, 5 H) 3.43 - 3.51 (m, 3 H) 3.54 - 3.60 (m, 1 H) 3.61 - 3.70 (m, 1 H) 3.87 (d a, *J*=11.17 Hz, 2 H) 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1 H) 5.18 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.32 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.52 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.23 - 6.34 (m, 3 H) 6.42 (s, 1 H). LCMS: 721.7 $[M+H]^+$ |

| | | |
|---|---|---|
| 183 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-ciclopentilsulfonilpiperidin-4-il)-metilamino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 1.02 (dd, *J*=6.59, 5.21 Hz, 6 H) 1.27 - 1.31 (m, 2 H) 1.44 - 1.50 (m, 2 H) 1.78 - 1.86 (m, 8 H) 1.90 (s, 3 H) 1.93 - 1.97 (m, 1 H) 2.00 - 2.07 (m, 4 H) 2.52 - 2.63 (m, 5 H) 2.64 - 2.75 (m, 3 H) 2.79 (s, 3 H) 2.88 - 3.02 (m, 2 H) 3.33 - 3.56 (m, 4 H) 3.73 (s, 6 H) 3.96 - 4.05 (m, 2 H) 4.91 (t, *J*=9.98 Hz, 1 H) 5.29 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.37 - 5.46 (m, 1 H) 5.63 (dd, *J*=15.12, 10.10 Hz, 1 H) 6.34 - 6.44 (m, 3 H) 6.53 (s, 1 H). LCMS: 747.7 $[M+H]^+$ |
| 184 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(1- | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.91 (dd, *J*=10.98, 6.84 Hz, 6 H) 1.12 - 1.21 (m, 2 H) 1.35 - 1.45 (m, 2 H) 1.61 - 1.75 (m, 4 H) 1.78 (d, *J*=1.00 Hz, 3 H) 1.80 - 1.90 (m, 2 H) 2.22 - 2.38 (m, 3 H) 2.44 - 2.65 (m, 6 H) 2.68 (s, 3 H) 3.25 - 3.37 (m, 1 H) |

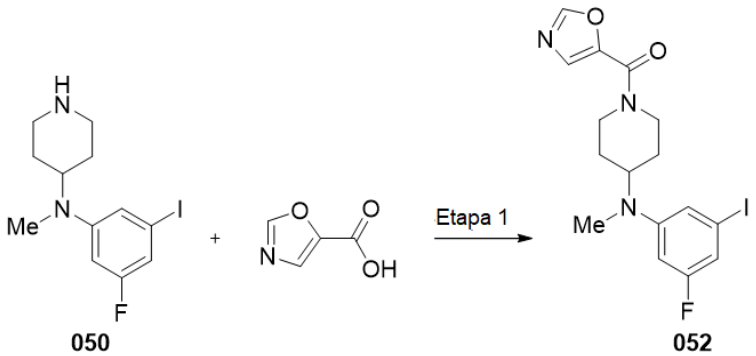
| | | |
|---|---|---|
| | metilimidazol-4-il)sulfonilpiperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 3.39 - 3.57 (m, 4 H) 3.39 - 3.53 (m, 3 H) 3.60 - 3.66 (m, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.88 - 3.98 (m, 2 H) 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1 H) 5.16 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=15.12, 9.47 Hz, 1 H) 5.46 - 5.56 (m, 1 H) 6.19 - 6.32 (m, 3 H) 6.39 (s, 1 H) 7.37 (d, *J*=1.25 Hz, 1 H) 7.45 (s, 1 H). LCMS: 759.5 $[M+H]^+$ |
| 185 |  4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[[1-(bencenosulfonil)piperidin-4-il]-metilamino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.90 (dd, *J*=17.07, 6.78 Hz, 6 H) 1.17 (d a, *J*=8.41 Hz, 2 H) 1.35 - 1.45 (m, 2 H) 1.65 - 1.73 (m, 4 H) 1.77 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.78 - 1.87 (m, 3 H) 2.20 - 2.38 (m, 7 H) 2.47 (m, 4 H) 2.66 (s, 3 H) 3.31 - 3.57 (m, 5 H) 3.59 - 3.70 (m, 1 H) 3.88 (d a, *J*=10.54 Hz, 2 H) 4.80 (t, *J*=9.98 Hz, 1 H) 5.15 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.30 (dd, *J*=15.18, 9.66 Hz, 1 H) 5.44 - 5.57 (m, 1 H) 6.14 - 6.31 (m, 3 |

| | | |
|---|---|---|
| | | H) 6.37 (s, 1 H) 7.43 - 7.61 (m, 3 H) 7.67 - 7.76 (m, 2 H). LCMS: 755.6 $[M+H]^+$ |
| 186 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-acetilpiperidin-4-il)metil-metilamino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.91 (t, *J*=6.27 Hz, 6 H) 1.18 (d a, *J*=7.91 Hz, 2 H) 1.64 - 1.77 (m, 6 H) 1.80 (s, 3 H) 1.85 (d a, *J*=3.01 Hz, 2 H) 2.01 (s, 3 H) 2.32 - 2.61 (m, 12 H) 2.87 (s, 3 H) 2.90 - 2.99 (m, 1 H) 3.10 (d a, *J*=7.03 Hz, 2 H) 3.48 - 3.69 (m, 5 H) 3.70 - 3.81 (m, 1 H) 4.54 - 4.63 (m, 1 H) 4.81 (t, *J*=9.91 Hz, 1 H) 5.18 (d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=15.12, 9.60 Hz, 1 H) 5.52 (dd, *J*=14.87, 9.98 Hz, 1 H) 6.11 - 6.20 (m, 2 H) 6.27 (d a, *J*=8.78 Hz, 1 H) 6.42 (s, 1 H). LCMS: 671.8 $[M+H]^+$ |
| 187 |  | LCMS: 707.7 $[M+H]^+$ |

| | | |
|---|---|---|
| | 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)metil]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | |

Síntesis de intermedios de piperidina:

**Procedimiento 27.**



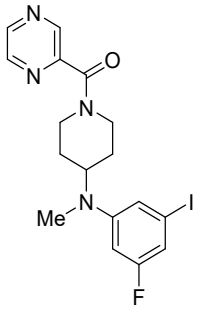

**050** **052**

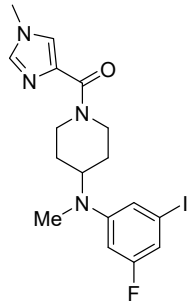
**[00344]** Una solución de piperidina (**050**) (50 mg, 0.15 mmol) y ácido oxazol-5-carboxílico (25.4 mg, 0.224 mmol) en DMF (2 ml) se cargó en un vial de 4 ml con una barra de agitación magnética. Se añadieron base de Hunig (0.078 ml, 0.449 mmol), EDC (60.2 mg, 0.314 mmol) y HOBT (48.1 mg, 0.314 mmol). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se repartió entre agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). La solución se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío. El material en bruto se cargó en seco sobre 2 g de sílice y se purificó por cromatografía en columna (fase normal ISCO, 12 g de columna gold, gradiente de MeOH al 0-20 %/DCM) para aislar

(4-((3-fluoro-5-yodofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)(oxazol-5-il)metanona **(052)** (24 mg, 0.056 mmol, 37 %). $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.68 - 1.85 (m, 2 H) 1.85 - 1.96 (m, 2 H) 2.77 (s, 3 H) 2.99 - 3.51 (m, 2 H) 3.82 (tt, *J*=11.56, 4.06 Hz, 1 H) 4.37 - 5.02 (m, 2 H) 6.45 (dt, *J*=12.55, 2.26 Hz, 1 H) 6.81 - 6.87 (m, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.96 - 8.00 (m, 1 H). LCMS: 430.3 $[M+H]^+$.

**[00345]** Los siguientes intermedios también se sintetizaron de acuerdo con los métodos generales del Procedimiento 27:

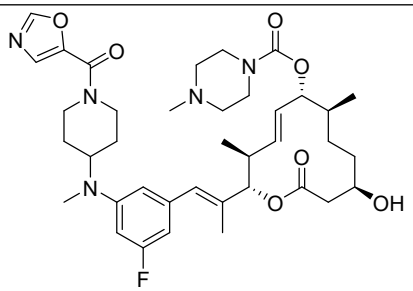
**Tabla 11. Caracterización de intermedios sintetizados de acuerdo con el Procedimiento 27.**

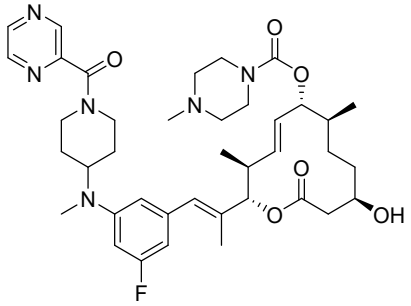
| Intermedio | Caracterización |
|---|---|
|  (4-((3-fluoro-5-yodofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)(pirazin-2-il)metanona | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.62 - 1.93 (m, 4 H) 2.70 (s, 3 H) 2.77 - 2.85 (m, 1 H) 3.04 - 3.20 (m, 1 H) 3.64 - 3.80 (m, 1 H) 4.03 - 4.16 (m, 1 H) 4.85 (dd a, *J*=13.24, 2.07 Hz, 1 H) 6.36 (dt, *J*=12.58, 2.24 Hz, 1 H) 6.69 - 6.75 (m, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 8.49 (dd, *J*=2.51, 1.51 Hz, 1 H) 8.58 (d, *J*=2.64 Hz, 1 H) 8.89 (d, *J*=1.51 Hz, 1 H). LCMS: 441.3 $[M+H]^+$. |

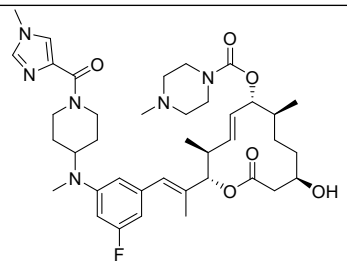
| | |
|---|---|
|  <br>(4-((3-fluoro-5-yodofenil)(metil)amino)piperidin-1-il)(1-metil-1H-imidazol-4-il)metanona | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.73 - 1.92 (m, 4 H) 2.76 (s, 3 H) 2.78 - 2.88 (m, 1 H) 3.01 - 3.24 (m, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 3.77 - 3.84 (m, 1 H) 4.78 - 5.01 (m, 1 H) 5.36 - 5.55 (m, 1 H) 6.44 (dt, *J*=12.77, 2.21 Hz, 1 H) 6.76 - 6.83 (m, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 7.42 - 7.47 (m, 1 H) 7.55 (d, *J*=1.38 Hz, 1 H). LCMS: 443.3 $[M+H]^+$. |

**[00346] Los Compuestos 188-190 se generaron a partir de los intermedios anteriores usando los métodos generales del Procedimiento 25.**

**Tabla 12. Caracterización de los Compuestos 188-190**

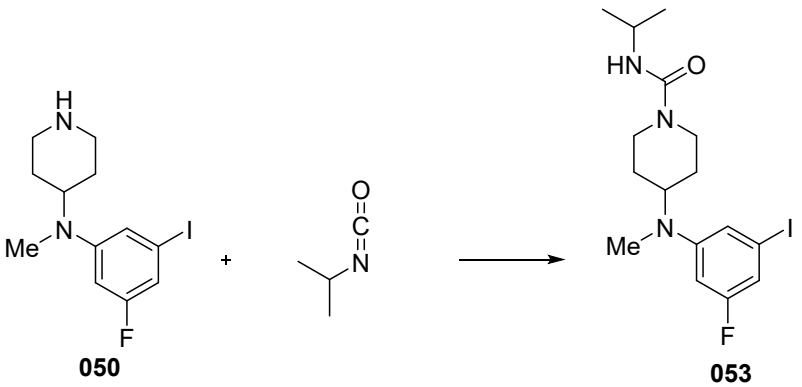
| Ej. | Estructura y nombre químico IUPAC | Caracterización |
|---|---|---|
| 188 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil- | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.92 (t, *J*=6.65 Hz, 7 H) 1.15 - 1.21 (m, 2 H) 1.38 - 1.44 (m, 2 H) 1.65 - 1.74 (m, 4 H) 1.74 - 1.83 (m, 6 H) 1.83 - 1.89 (m, 1 H) 2.25 - 2.43 (m, 6 H) 2.44 - 2.65 (m, 5 H) 2.68 (s, 3 H) 3.40 - 3.57 (m, 4 H) |

| | | |
|---|---|---|
| | [1-(1,3-oxazol-5-carbonil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 3.58 - 3.70 (m, 2 H) 3.71 - 3.82 (m, 1 H) 4.81 (t, *J*=9.91 Hz, 1 H) 5.19 (d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 5.32 (dd, *J*=15.12, 9.60 Hz, 1 H) 5.44 - 5.59 (m, 1 H) 6.27 - 6.36 (m, 3 H) 6.43 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H). LCMS: 710.6 $[M+H]^+$ |
| 189 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(pirazin-2-carbonil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.92 (dd, *J*=6.65, 4.89 Hz, 6 H) 1.14 - 1.21 (m, 2 H) 1.37 - 1.49 (m, 2 H) 1.69 - 1.77 (m, 4 H) 1.80 (d, *J*=1.13 Hz, 5 H) 2.34 - 2.49 (m, 6 H) 2.52 - 2.63 (m, 4 H) 2.71 (s, 3 H) 2.74 - 2.86 (m, 1 H) 3.05 - 3.19 (m, 1 H) 3.50 - 3.69 (m, 5 H) 3.76 (s, 1 H) 4.05 (d a, *J*=13.18 Hz, 1 H) 4.68 - 4.90 (m, 2 H) 5.18 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=14.87, 9.60 Hz, 1 H) 5.52 (dd, *J*=15.12, 10.10 Hz, 1 H) 6.33 (s, 3 H) 6.43 (s, 1 H) 8.48 (dd, *J*=2.51, |

| | | |
|---|---|---|
| | | 1.51 Hz, 1 H) 8.57 (d, *J*=2.51 Hz, 1 H) 8.88 (d, *J*=1.51 Hz, 1 H). LCMS: 721.7 $[M+H]^+$ |
| 190 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(1-metilimidazol-4-carbonil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS: 723.6 $[M+H]^+$ |

Síntesis de intermedios de piperidina:

**Procedimiento 28.**

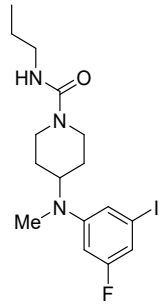


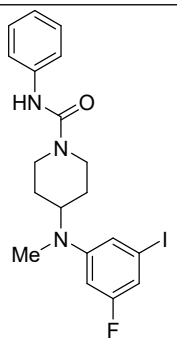

**050** **053**

**[00347]** Una solución de N-(3-fluoro-5-yodofenil)-N-metilpiperidin-4-amina HCl (**050**) (50 mg, 0.135 mmol) en diclorometano (2 ml) se cargó en un vial de 5 ml con una barra de agitación magnética. Se añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.035 ml, 0.202 mmol) y después 2-isocianatopropano (17.22 mg, 0.202 mmol). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se evaporó al vacío. El producto en bruto se cargó en seco sobre 2 g de sílice y se purificó por cromatografía en columna (fase normal ISCO, 24 g de columna gold, gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos) para obtener 4-((3-fluoro-5-yodofenil)(metil)amino)-N-isopropilpiperidin-1-carboxamida (**053**) (45 mg, 0.107 mmol, 80 %). $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 (d, *J*=6.53 Hz, 6 H) 1.66 - 1.80 (m, 4 H) 2.75 (s, 3 H) 2.81 - 2.92 (m, 2 H) 3.57 - 3.73 (m, 1 H) 4.00 (dd, *J*=13.49, 6.59 Hz, 1 H) 4.08 (dt, *J*=13.40, 2.09 Hz, 2 H) 4.27 (d a, *J*=7.03 Hz, 1 H) 6.41 (dt, *J*=12.67, 2.26 Hz, 1 H) 6.75 - 6.82 (m, 1 H) 6.86 (s, 1 H). LCMS: 420.7 $[M+H]^+$.

**[00348]** Los siguientes intermedios también se sintetizaron de acuerdo con los métodos generales del Procedimiento 28:

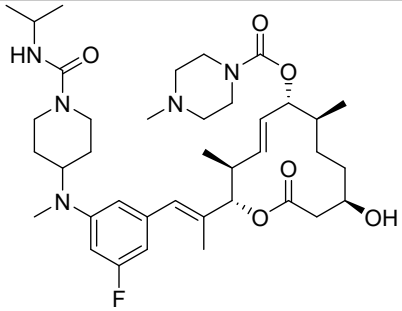
**Tabla 13. Caracterización de intermedios sintetizados de acuerdo con el Procedimiento 28**

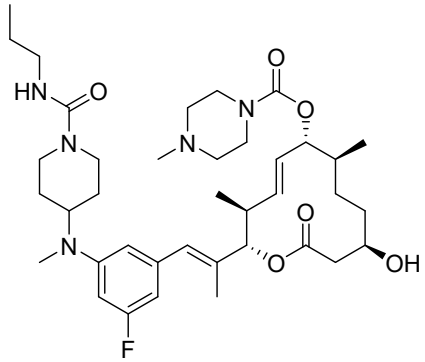
| Intermedio | Caracterización |
|---|---|
|  <br>4-((3-fluoro-5- | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H) 1.53 - 1.60 (m, 2 H) 1.66 - 1.83 (m, 4 H) 2.75 (s, 3 H) 2.82 - 2.94 (m, 2 H) 3.19 - 3.30 (m, 2 H) 3.54 - 3.75 (m, 1 H) 4.02 |

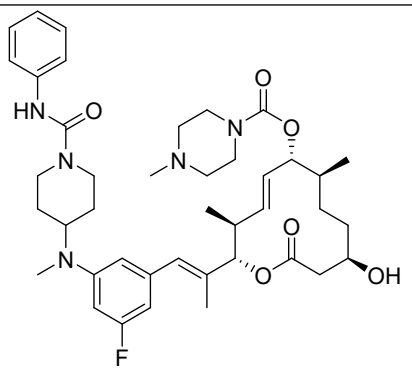
| | |
|---|---|
| yodofenil)(metil)amino)-N-propilpiperidin-1-carboxamida | - 4.19 (m, 2 H) 4.50 (s a, 1 H) 6.43 (dt, *J*=12.64, 2.21 Hz, 1 H) 6.76 - 6.82 (m, 1 H) 6.87 (s, 1 H). LCMS: 420.7 $[M+H]^+$. |
|  4-((3-fluoro-5-yodofenil)(metil)amino)-N-fenilpiperidin-1-carboxamida | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.70 - 1.91 (m, 4 H) 2.77 (s, 3 H) 2.95 - 3.07 (m, 2 H) 3.65 - 3.79 (m, 1 H) 4.21 - 4.30 (m, 2 H) 6.42 - 6.49 (m, 1 H) 6.79 - 6.85 (m, 1 H) 6.90 (s, 1 H) 7.05 - 7.10 (m, 1 H) 7.30 - 7.41 (m, 5 H). LCMS: 454.2 $[M+H]^+$. |

**[00349]** Los Compuestos 191-193 se generaron a partir de los intermedios anteriores usando los métodos generales del Procedimiento 25.

**Tabla 14. Caracterización de los Compuestos 191-193**

| **Ej.** | **Estructura y nombre químico IUPAC** | **Caracterización** |
|---|---|---|
| 191 |  4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)- | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.92 (t, *J*=7.03 Hz, 6 H) 1.09 (d, *J*=6.53 Hz, 6 H) 1.14 - 1.21 (m, 2 H) 1.33 - 1.45 (m, 2 H) 1.57 - 1.76 (m, 6 H) 1.80 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.81 - 1.89 (m, 1 H) 2.19 - 2.38 (m, 4 H) 2.44 - |

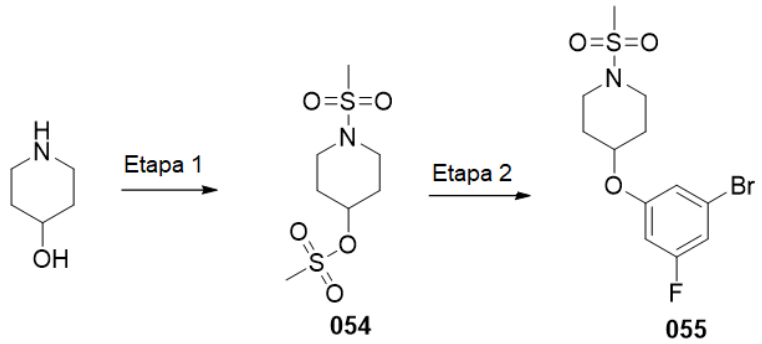
| | | |
|---|---|---|
| | 1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(propan-2-ilcarbamoil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 2.60 (m, 4 H) 2.67 (s, 3 H) 2.71 - 2.82 (m, 2 H) 3.24 - 3.33 (m, 1 H) 3.37 - 3.53 (m, 3 H) 3.54 - 3.73 (m, 3 H) 3.90 (dd, *J*=13.68, 6.53 Hz, 1 H) 3.98 (d a, *J*=13.43 Hz, 2 H) 4.15 (d a, *J*=7.40 Hz, 1 H) 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1 H) 5.18 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=15.00, 9.72 Hz, 1 H) 5.52 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.25 - 6.34 (m, 3 H) 6.43 (s, 1 H). LCMS: 700.7 $[M+H]^+$ |
| 192 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(propilcarbamoil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil- | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.86 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H) 0.92 (t, *J*=6.90 Hz, 6 H) 1.18 (d a, *J*=8.66 Hz, 2 H) 1.46 (d a, *J*=7.28 Hz, 6 H) 1.61 - 1.71 (m, 4 H) 1.80 (d, *J*=1.25 Hz, 3 H) 1.82 - 1.90 (m, 1 H) 2.18 - 2.41 (m, 4 H) 2.45 - 2.60 (m, 4 H) 2.67 (s, 3 H) 2.73 - 2.84 (m, 2 H) 3.09 - 3.18 (m, 2 H) 3.30 (d a, *J*=10.92 Hz, 1 H) |

| | | |
|---|---|---|
| | 12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 3.36 - 3.54 (m, 3 H) 3.54 - 3.70 (m, 3 H) 3.99 (d a, *J*=13.05 Hz, 2 H) 4.38 (t a, *J*=5.46 Hz, 1 H) 4.81 (t, *J*=10.10 Hz, 1 H) 5.18 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=15.00, 9.60 Hz, 1 H) 5.52 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.25 - 6.33 (m, 3 H) 6.43 (s, 1 H). LCMS: 700.7 $[M+H]^+$ |
| 193 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(fenilcarbamoil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä ppm 0.92 (dd, *J*=6.71, 1.44 Hz, 6 H) 1.15 - 1.23 (m, 2 H) 1.34 - 1.42 (m, 2 H) 1.64 - 1.77 (m, 6 H) 1.81 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.83 - 1.91 (m, 1 H) 2.32 - 2.66 (m, 8 H) 2.69 (s, 3 H) 2.87 - 2.98 (m, 2 H) 3.27 - 3.33 (m, 1 H) 3.62 (s, 5 H) 4.10 - 4.20 (m, 2 H) 4.81 (t, *J*=9.85 Hz, 1 H) 5.19 (d, *J*=10.42 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=15.12, 9.72 Hz, 1 H) 5.53 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 6.25 - 6.36 (m, 4 H) |

| | | |
|---|---|---|
| | | 6.44 (s, 1 H) 6.94 - 7.01 (m, 1 H) 7.20 - 7.32 (m, 5 H). LCMS: 734.7 $[M+H]^+$ |

Síntesis de intermedios de piperidina:

**Procedimiento 29.**




**054** **055**

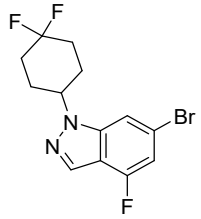
**[00350]** **Etapa 1:** Una solución de piperidin-4-ol (200 mg, 1.977 mmol) en DCM (5 ml) se cargó en un matraz de fondo redondo de 25 ml con una barra de agitación magnética. Se añadieron base de Hunig (1.036 ml, 5.932 mmol) y después cloruro de metanosulfonilo (0.339 ml, 4.35 mmol). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y la reacción se interrumpió con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (3x 10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para producir metanosulfonato de 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilo (**054**) (404 mg, 1.571 mmol).

**[00351]** **Etapa 2:** Una solución de 3-bromo-5-fluorofenol (200 mg, 1.047 mmol) y metanosulfonato de 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilo (**054**) (404 mg, 1.571 mmol) en DMF (5 ml) se cargó en un vial de 10 ml con una barra de agitación magnética. Se añadió carbonato de cesio (682 mg, 2.094 mmol). La dispersión resultante se calentó a 70 °C y

se agitó durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La solución se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se cargó en seco sobre 2 g de sílice y se purificó por cromatografía en columna (fase normal ISCO, 24 g de columna gold, gradiente de EtOAc al 0-60 %/hexanos) para aislar 4-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-1-(metilsulfonil)piperidina (**055**) (108 mg, 0.307 mmol, 29 %). $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.97 - 2.08 (m, 4 H) 2.84 (s, 3 H) 3.36 - 3.43 (m, 4 H) 4.48 - 4.58 (m, 1 H) 6.59 (dt, *J*=10.45, 2.24 Hz, 1 H) 6.87 - 6.93 (m, 2 H). LCMS: 353.1 $[M+H]^+$.

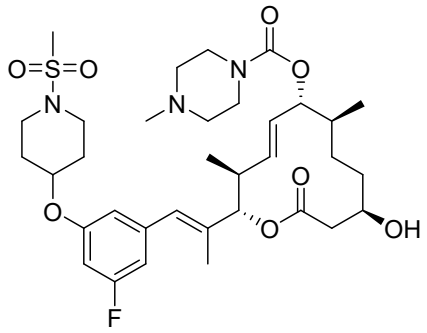
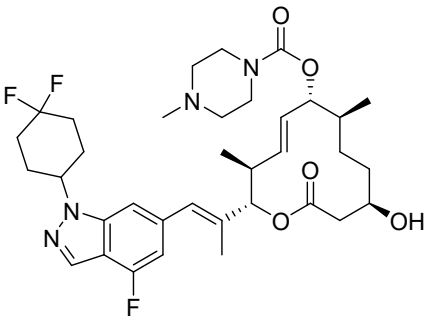
**[00352]** El siguiente intermedio también se sintetizó de acuerdo con los métodos generales del Procedimiento 29:

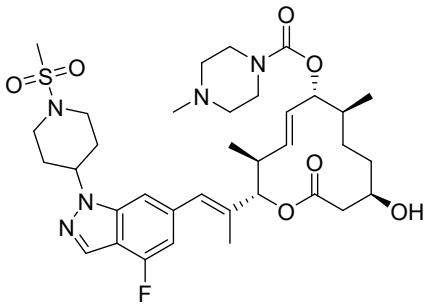
**Tabla 15. Caracterización del intermedio sintetizado de acuerdo con el Procedimiento 29**

| Intermedio | Caracterización |
|---|---|
|  6-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-4-fluoro-1H-indazol | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.91 - 2.08 (m, 2 H) 2.08 - 2.18 (m, 2 H) 2.26 - 2.52 (m, 4 H) 4.49 (dt, *J*=10.16, 5.08 Hz, 1 H) 6.99 (dd, *J*=9.10, 1.19 Hz, 1 H) 7.43 (t, *J*=1.00 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H). LCMS: 334.1 $[M+H]^+$. |

**[00353]** Los Compuestos 194-196 se generaron a partir de los intermedios anteriores usando los métodos generales del Procedimiento 25.

**Tabla 16. Caracterización de los Compuestos 194-196**

| Ej. | Estructura y nombre químico IUPAC | Caracterización |
|---|---|---|
| 194 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)oxifenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (dd, *J*=6.84, 1.44 Hz, 6 H) 1.15 - 1.22 (m, 2 H) 1.31 - 1.40 (m, 2 H) 1.65 - 1.77 (m, 2 H) 1.79 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.83 - 2.02 (m, 5 H) 2.32 - 2.72 (m, 8 H) 2.74 (s, 3 H) 3.10 - 3.38 (m, 7 H) 3.53 - 3.79 (m, 3 H) 4.42 (dd a, *J*=5.71, 2.70 Hz, 1 H) 4.80 (t, *J*=10.04 Hz, 1 H) 5.17 (d, *J*=10.42 Hz, 1 H) 5.30 (dd, *J*=15.25, 9.85 Hz, 1 H) 5.47 - 5.58 (m, 1 H) 6.38 - 6.46 (m, 2 H) 6.49 (s, 1 H) 6.54 (d a, *J*=8.91 Hz, 1 H). LCMS: 680.6 $[M+H]^+$ |
| 195 |  | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 (dd, *J*=9.22, 6.84 Hz, 6 H) 1.15 - 1.21 (m, 2 H) 1.36 - 1.45 (m, 2 H) 1.51 - 1.61 (m, 2 H) 1.66 - 1.77 (m, 2 H) |

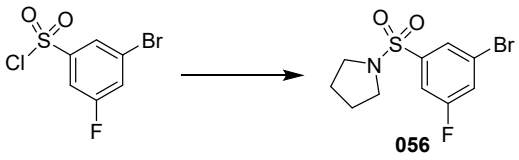
| | | |
|---|---|---|
| | 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(4,4-difluorociclohexil)-4-fluoroindazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 1.84 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.88 - 2.12 (m, 4 H) 2.17 - 2.42 (m, 6 H) 2.43 - 2.66 (m, 6 H) 3.20 - 3.39 (m, 1 H) 3.41 - 3.79 (m, 4 H) 4.43 (d a, *J*=4.39 Hz, 1 H) 4.82 (t, *J*=10.16 Hz, 1 H) 5.23 (d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 5.33 (dd, *J*=15.12, 9.60 Hz, 1 H) 5.55 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 6.68 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H). LCMS: 661.0 $[M+H]^+$ |
| 196 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6- | $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94 (t, *J*=7.03 Hz, 6 H) 1.15 - 1.26 (m, 2 H) 1.33 - 1.42 (m, 2 H) 1.48 - 1.58 (m, 2 H) 1.65 (d a, *J*=5.27 Hz, 1 H) 1.84 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.86 - 1.91 (m, 1 H) 2.01 - 2.16 (m, 2 H) 2.22 - 2.40 (m, 5 H) 2.42 - 2.66 (m, 5 H) 2.80 (s, 3 H) 2.99 (t a, *J*=11.73 Hz, 2 H) |

| | | |
|---|---|---|
| | ilo] | 3.22 - 3.30 (m, 1 H) 3.38 - 3.57 (m, 2 H) 3.60 - 3.77 (m, 2 H) 3.82 - 3.95 (m, 2 H) 4.35 - 4.52 (m, 1 H) 4.81 (t, *J*=10.16 Hz, 1 H) 5.16 - 5.25 (m, 1 H) 5.34 (dd, *J*=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.54 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.56 - 6.76 (m, 2 H) 6.96 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H). LCMS: 704.6 $[M+H]^+$ |

**[00354]** Los **Compuestos 197-207** se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales de los **Procedimientos 30 y 31.**

Síntesis de intermedio de sulfonilpirrolidina:

**Procedimiento 30.**



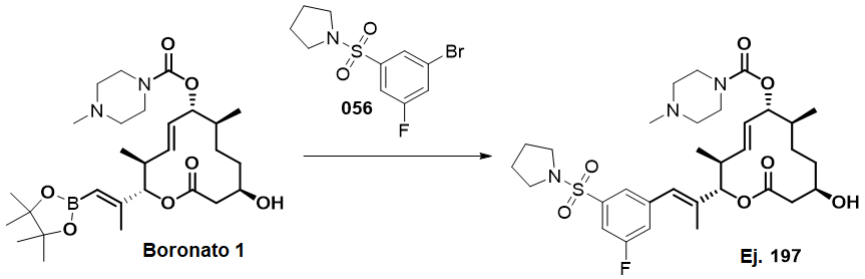

**056**

**[00355]** A una solución agitada de cloruro de 3-bromo-5-fluorobenceno-1-sulfonilo (40 mg, 0.146 mmol) en diclorometano (471 µl) se le añadió pirrolidina (30.2 µl, 0.366 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos. Esto proporcionó 1-((3-bromo-5-fluorofenil)sulfonil)pirrolidina (53.2 mg,

118 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI, m/z), 308.0, 310.0 [M+H]+. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.81-1.89 (m, 4H), 3.27-3.34 (m, 4H), 7.50 (tdd, *J*=7.53, 7.53, 2.38, 1.51 Hz, 2H), 7.76-7.83 (m, 1H).

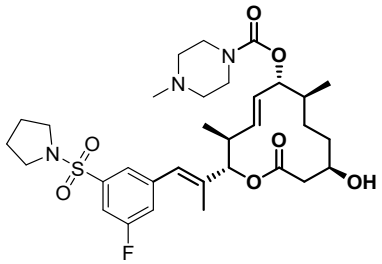
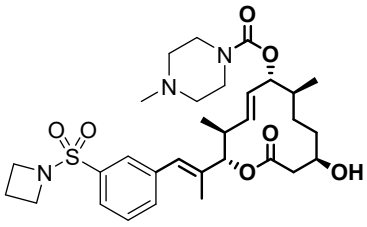
Síntesis de productos de acoplamiento de boronato:

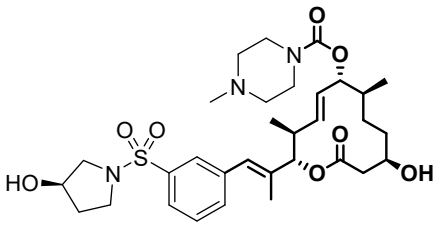
**Procedimiento 31.**

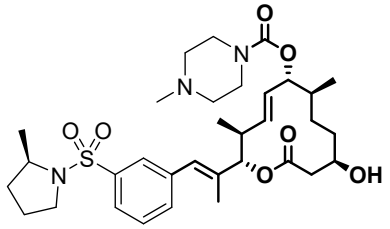


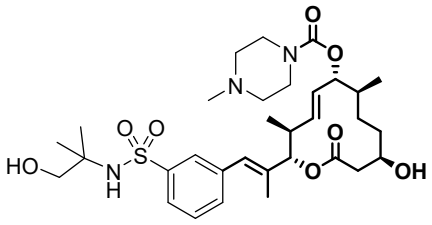
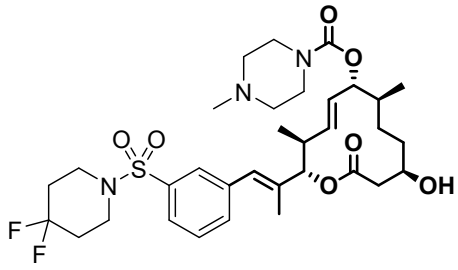

**[00356]** A una solución agitada de **Boronato 1** (15 mg, 0.028 mmol) y 1-((3-bromo-5-fluorofenil)sulfonil)pirrolidina (**056**) (12.11 mg, 0.039 mmol) en 480 µl de 1,4-dioxano y 10.11 µl de agua se le añadieron carbonato de potasio (23.27 mg, 0.168 mmol) y tetraquis paladio trifenilfosfina (16.21 mg, 0.014 mmol). La mezcla se desgasificó y se calentó a 95 °C durante 2 h. Tras la finalización por UPLC, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos y después un gradiente de MeOH al 0-20 %/DCM. Esto proporcionó el **Ejemplo 197** (8.1 mg, 45 %) en forma de un aceite incoloro.

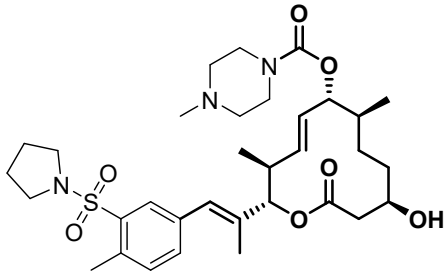
**Tabla 17. Caracterización de los Compuestos 197-207**

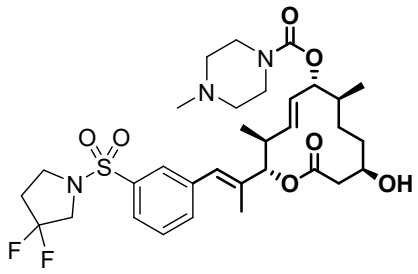
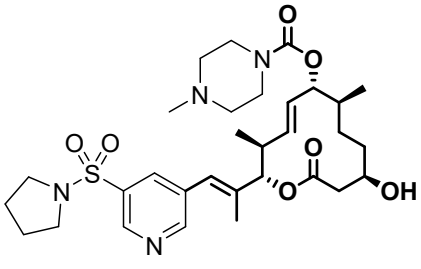
| Ej. | Estructura y nombre químico IUPAC | Caracterización |
|---|---|---|
| 197 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-pirrolidin-1-ilsulfonilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 636.3 [M+H]+. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): ä 0.84-0.93 (m, 3H), 1.03 (d, *J*=6.65 Hz, 6H), 1.21-1.32 (m, 11H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.79-1.85 (m, 5H), 1.91 (d, *J*=1.25 Hz, 3H), 1.94-2.00 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 2.52-2.74 (m, 7H), 3.27-3.34 (m, 4H), 3.62-3.82 (m, 4H), 4.15 (c, *J*=7.15 Hz, 1H), 4.91 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.30 (d, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J*=15.00, 9.60 Hz, 1H), 5.62 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.44 (dt, *J*=7.47, 2.04 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H). |
| 198 |  | LCMS (ESI, m/z), 604.6 [M+H]+. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87-0.97 (m, 6H), 1.10-1.25 (m, 3H), 1.29-1.46 (m, 1H), 1.33- |

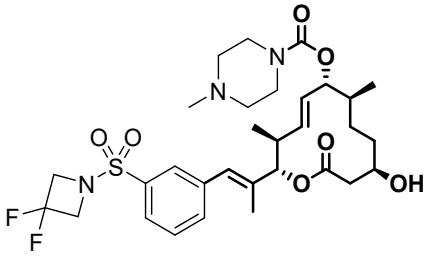
| | | |
|---|---|---|
| | 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(azetidin-1-ilsulfonil)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 1.45 (m, 3H), 1.68-1.78 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 4H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.43-2.60 (m, 6H), 2.43-2.63 (m, 6H), 3.22-3.31 (m, 1H), 3.60-3.78 (m, 7H), 4.76-4.85 (m, 1H), 5.17-5.26 (m, 1H), 5.28-5.38 (m, 1H), 5.47-5.58 (m, 1H), 6.52-6.59 (m, 1H), 7.40-7.52 (m, 2H), 7.60-7.69 (m, 2H), 7.70-7.70 (m, 1H) |
| 199 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 634.5 [M+H]+. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (da, *J*=6.78 Hz, 6H), 1.13-1.23 (m, 2H), 1.38-1.47 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 2H), 1.80 (s, 4H), 1.84-1.91 (m, 2H), 2.36-2.44 (m, 3H), 2.44-2.62 (m, 7H), 3.18 (da, *J*=11.17 Hz, 1H), 3.28-3.40 (m, 3H), 3.52-3.70 (m, 5H), 4.29-4.36 (m, 1H), 4.76-4.85 (m, 1H), |

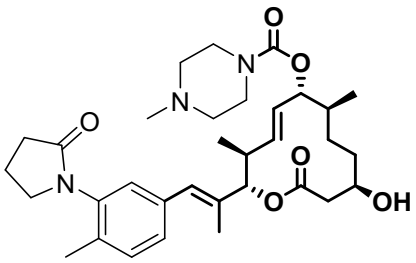
| | | |
|---|---|---|
| | | 5.21 (d a, *J*=10.67 Hz, 1H), 5.33 (dd a, *J*=15.00, 9.72 Hz, 1H), 5.53 (dd a, *J*=14.87, 9.73 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.36-7.46 (m, 2H), 7.62-7.69 (m, 2H) |
| 200 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 632.6 [M+H]+. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (d, *J*=5.77 Hz, 7H), 1.07-1.21 (m, 3H), 1.24 (d, *J*=6.40 Hz, 3H), 1.39-1.52 (m, 3H), 1.58-1.77 (m, 4H), 1.80 (s, 4H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.40-2.68 (m, 10H), 2.40-2.67 (m, 9H), 2.53-2.54 (m, 1H), 3.03-3.13 (m, 1H), 3.33-3.43 (m, 1H), 3.55-3.72 (m, 6H), 4.76-4.86 (m, 1H), 5.16-5.26 (m, 1H), 5.26-5.37 (m, 1H), 5.47-5.58 (m, 1H), 6.50-6.57 (m, 1H), 7.33-7.46 (m, 2H), 7.60-7.70 (m, 2H) |

| | | |
|---|---|---|
| 201 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)sulfamoil]fenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 636.6 [M+H]+. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88-0.96 (m, 6H), 1.04-1.10 (m, 6H), 1.15-1.23 (m, 2H), 1.36-1.45 (m, 2H), 1.68-1.77 (m, 2H), 1.77-1.83 (m, 3H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.44-2.62 (m, 6H), 2.67-2.86 (m, 2H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.62-3.78 (m, 4H), 4.77-4.86 (m, 2H), 5.18-5.23 (m, 1H), 5.27-5.36 (m, 1H), 5.48-5.57 (m, 1H), 6.49-6.57 (m, 1H), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.67-7.75 (m, 2H) |
| 202 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2- | LCMS (ESI, m/z), 668.6 [M+H]+. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.00-1.06 (m, 6H), 1.20-1.34 (m, 3H), 1.43-1.56 (m, 6H), 1.77-1.86 (m, 1H), 1.86-1.92 (m, 3H), 1.92-2.03 (m, 1H), 2.03-2.17 (m, 4H), 2.53-2.72 (m, 4H), 2.72- |

| | | |
|---|---|---|
| | il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 2.83 (m, 3H), 3.20-3.29 (m, 4H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.70-3.81 (m, 2H), 4.87-4.95 (m, 1H), 5.29-5.35 (m, 1H), 5.37-5.47 (m, 1H), 5.59-5.69 (m, 1H), 6.60-6.67 (m, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.63-7.69 (m, 2H) |
| 203 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(4-metil-3-pirrolidin-1-ilsulfonilfenil)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 632.6 [M+H]+. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 (dd, *J*=6.78, 1.88 Hz, 6H), 1.12-1.24 (m, 3H), 1.37-1.46 (m, 3H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.78-1.89 (m, 8H), 2.44-2.61 (m, 10H), 3.16-3.27 (m, 5H), 3.27-3.36 (m, 1H), 3.58-3.72 (m, 5H), 4.76-4.85 (m, 1H), 5.17-5.23 (m, 1H), 5.28-5.36 (m, 1H), 5.48-5.58 (m, 1H), 6.44-6.51 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.77 (d, *J*=1.51 Hz, 1H) |

| | | |
|---|---|---|
| 204 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 354.6 [M+H]+. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88-0.96 (m, 6H), 1.11-1.29 (m, 5H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.77-1.82 (m, 3H), 1.84-1.94 (m, 1H), 2.14-2.29 (m, 2H), 2.42-2.62 (m, 3H), 2.65-2.78 (m, 4H), 3.33-3.42 (m, 4H), 3.45-3.57 (m, 2H), 3.59-3.73 (m, 2H), 4.07-4.20 (m, 1H), 4.74-4.87 (m, 1H), 5.17-5.27 (m, 1H), 5.27-5.39 (m, 1H), 5.49-5.61 (m, 1H), 6.51-6.59 (m, 1H), 7.40-7.51 (m, 2H), 7.58-7.67 (m, 2H), 7.85-7.95 (m, 1H) |
| 205 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10- | LCMS (ESI, m/z), 619.6 [M+H]+. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.82-0.93 (m, 1H), 1.01-1.07 (m, 6H), 1.17-1.38 (m, 5H), 1.46-1.52 (m, 1H), 1.75-1.88 (m, 6H), 1.91-2.03 (m, 4H), 2.53- |

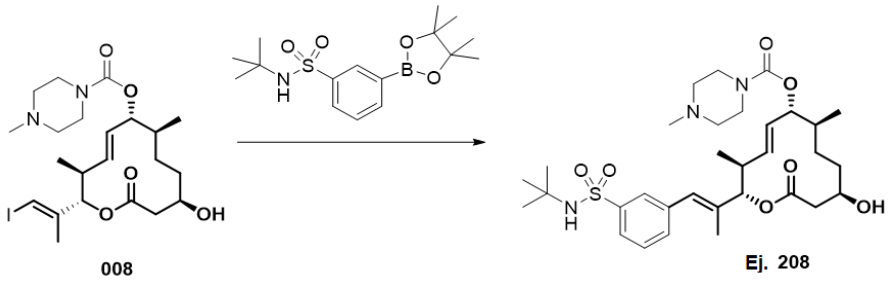
| | | |
|---|---|---|
| | hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-(5-pirrolidin-1-ilsulfonilpiridin-3-il)prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 2.87 (m, 9H), 3.28-3.37 (m, 5H), 3.41-3.51 (m, 2H), 3.68-3.83 (m, 3H), 4.15-4.32 (m, 2H), 4.86-4.95 (m, 1H), 5.27-5.35 (m, 1H), 5.37-5.49 (m, 1H), 5.57-5.70 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=2.01 Hz, 1H), 8.89-8.98 (m, 1H) |
| 206 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 640.6 [M+H]+. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (dd, *J*=9.22, 6.84 Hz, 7H), 0.94-0.95 (m, 1H), 1.03-1.28 (m, 6H), 1.25-1.39 (m, 4H), 1.51-1.56 (m, 2H), 1.68-1.89 (m, 4H), 2.44-2.62 (m, 3H), 2.62-2.72 (m, 2H), 2.72-2.76 (m, 3H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.57-3.72 (m, 3H), 4.04-4.21 (m, 7H), 4.76-4.85 (m, 1H), 5.18-5.26 (m, 1H), 5.26-5.37 (m, 1H), 5.49-5.59 (m, 1H), 6.53-6.58 (m, |

| | | |
|---|---|---|
| | | 1H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.63-7.70 (m, 2H) |
| 207 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[4-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 582.6 [M+H]+. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86-0.95 (m, 6H), 1.10-1.26 (m, 2H), 1.35-1.42 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 1H), 1.76-1.80 (m, 3H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 5H),2.41-2.60 (m, 6H),2.62-2.72 (m, 3H), 3.32 (d a, *J*=10.92 Hz, 1H), 3.59-3.69 (m, 4H), 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.18 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J*=14.93, 9.66 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1H), 6.41-6.48 (m, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 7.03-7.09 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H) |

**[00357]** Los **Compuestos 208-218** se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales del **Procedimiento 32.**

Síntesis de productos de acoplamiento de boronato:

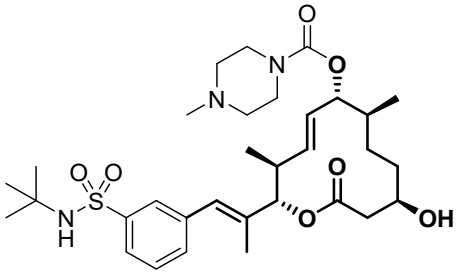
**Procedimiento 32.**

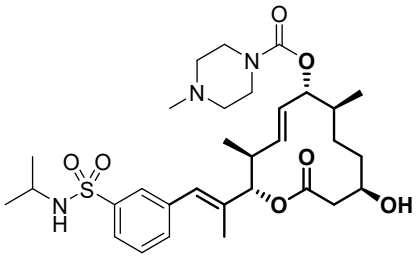


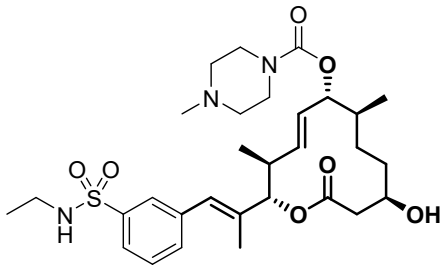
008 Ej. 208

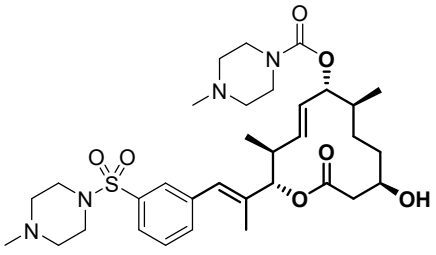
**[00358]** A una solución agitada de yoduro (**008**) (15 mg, 0.028 mmol) y N-(terc-butil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (11.43 mg, 0.034 mmol) en 426 µl de p-dioxano se le añadieron óxido de plata (19.51 mg, 0.084 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3.24 mg, 2.807 µmol). La mezcla se desgasificó y se calentó a 80 °C durante 90 minutos. Tras la finalización por UPLC, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-20 %/DCM proporcionó el **Ejemplo 208** (23.3 mg, ~100 %) en forma de un aceite incoloro.

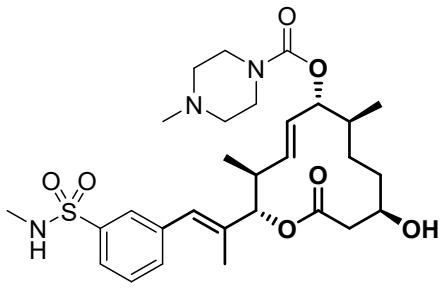
**Tabla 18. Caracterización de los Compuestos 208-218 y 268**

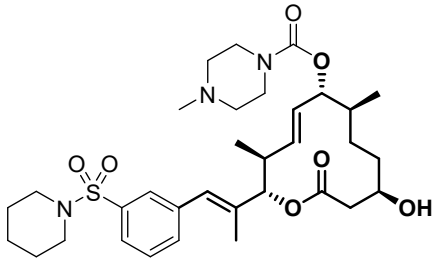
| Ej. | Estructura y nombre químico IUPAC | Caracterización |
|---|---|---|
| 208 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(terc-butilsulfamoil)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo- | LCMS (ESI, m/z), 620.8 [M+H]+. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ä 0.84-0.93 (m, 1H), 0.99-1.05 (m, 6H), 1.22-1.29 (m, 13H), 1.48-1.56 (m, 1H), 1.79-1.87 (m, |

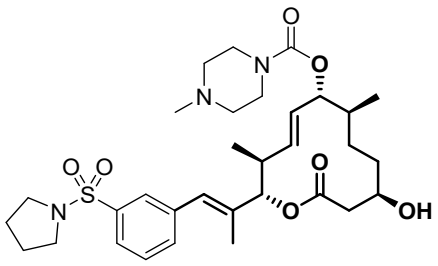
| | | |
|---|---|---|
| | 1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 1H), 1.88-1.92 (m, 3H), 1.93-1.99 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.48 (s a, 2H), 2.60 (d a, *J*=3.14 Hz, 3H), 3.31-3.41 (m, 1H), 3.55-3.59 (m, 2H), 3.71-3.81 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.85-4.95 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.38-5.47 (m, 1H), 5.58-5.67 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.39-7.52 (m, 2H), 7.74-7.85 (m, 2H). |
| 209 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-[3-(propan-2-ilsulfamoil)fenil]prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 606.6 [M+H]+. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89-0.96 (m, 6H), 0.99-1.05 (m, 6H), 1.12-1.23 (m, 2H), 1.37-1.44 (m, 3H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.77-1.83 |

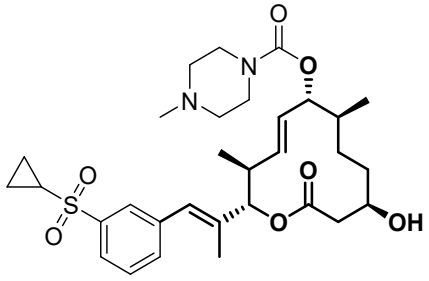
| | | |
|---|---|---|
| | | (m, 3H), 1.83-1.91 (m, 1H), 2.39-2.50 (m, 1H), 2.43-2.46 (m, 1H), 2.53-2.66 (m, 4H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.27-3.28 (m, 1H), 3.36-3.48 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 2H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.76-4.85 (m, 1H), 5.17-5.24 (m, 1H), 5.28-5.39 (m, 1H), 5.54 (dd, *J*=15.00, 9.98 Hz, 1H), 6.50-6.56 (m, 1H), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.64-7.72 (m, 2H) |
| 210 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3- | LCMS (ESI, m/z), 592.6 [M+H]+. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.00-1.06 (m, 6H), 1.13-1.18 (m, 3H), 1.29-1.32 (m, 2H), 1.47-1.56 (m, 2H), |

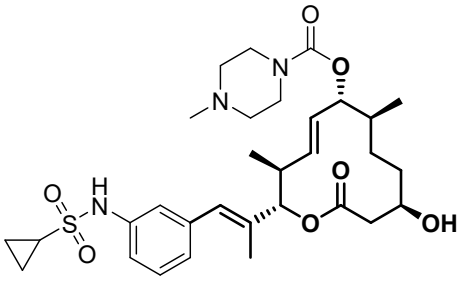
| | | |
|---|---|---|
| | (etilsulfamoil)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 1.74-1.88 (m, 2H), 1.88-1.92 (m, 3H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.46 (s a, 3H), 2.56-2.70 (m, 5H), 2.99-3.11 (m, 2H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.54-3.81 (m, 5H), 4.32-4.41 (m, 1H), 4.86-4.96 (m, 1H), 5.27-5.35 (m, 1H), 5.37-5.48 (m, 1H), 5.56-5.68 (m, 1H), 6.60-6.66 (m, 1H), 7.44-7.55 (m, 2H), 7.73-7.82 (m, 2H) |
| 211 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-12- | LCMS (ESI, m/z), 647.7 [M+H]+. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.72-0.86 (m, 3H), 0.89-0.97 (m, 7H), 1.08-1.26 (m, 12H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.78- |

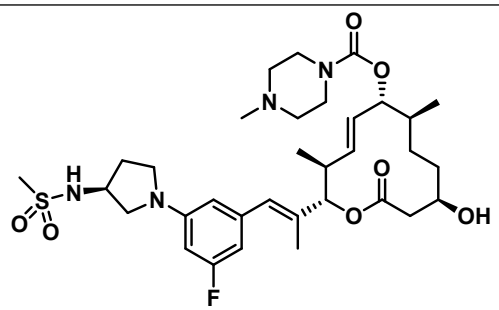
| | | |
|---|---|---|
| | oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 1.84 (m, 3H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H), 2.44-2.73 (m, 8H), 3.08-3.16 (m, 1H), 3.21-3.30 (m, 2H), 3.59-3.71 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 5.16-5.25 (m, 1H), 5.27-5.36 (m, 1H), 5.49-5.60 (m, 1H), 6.49-6.57 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 2H) |
| 212 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-(metilsulfamoil)fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 578.5 [M+H]+. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (dd, *J*=6.71, 2.07 Hz, 5H), 0.93-0.95 (m, 1H), 1.13-1.24 (m, 3H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.79-1.84 (m, 4H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.41-2.64 (m, 12H), |

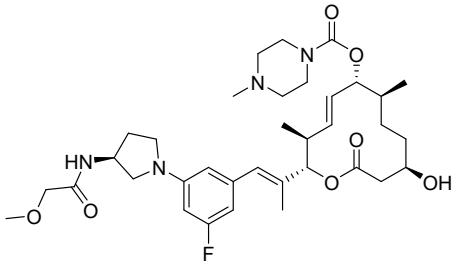
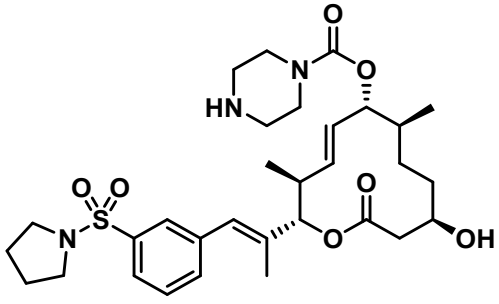
| | | |
|---|---|---|
| | | 3.06 (s, 1H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.52-3.75 (m, 5H), 4.24-4.33 (m, 1H), 4.81 (t, *J*=10.04 Hz, 1H), 5.21 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 5.34 (d, *J*=9.66 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=15.00, 9.85 Hz, 1H), 6.51-6.55 (m, 1H), 7.36-7.46 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H) |
| 213 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-(3-piperidin-1-ilsulfonilfenil)prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 632.6 [M+H]+. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.03 (dd, *J*=6.65, 2.89 Hz, 6H), 1.20-1.35 (m, 2H), 1.39-1.72 (m, 10H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.91 (d, *J*=1.00 Hz, 3H), 1.93-2.00 (m, 1H), 2.51-2.82 (m, |

| | | |
|---|---|---|
| | | 7H), 3.02 (d a, *J*=5.40 Hz, 4H), 3.31-3.42 (m, 1H), 3.59-3.94 (m, 4H), 4.88-4.98 (m, 1H), 5.26-5.35 (m, 1H), 5.37-5.48 (m, 1H), 5.62 (d a, *J*=9.91 Hz, 1H), 6.59-6.67 (m, 1H), 7.51 (d a, *J*=11.67 Hz, 2H), 7.68 (s, 2H) |
| 214 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-(3-pirrolidin-1-ilsulfonilfenil)prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 618.5 [M+H]+. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.98-1.08 (m, 6H), 1.21-1.37 (m, 2H), 1.46-1.67 (m, 4H), 1.75-1.86 (m, 5H), 1.89-1.94 (m, 3H), 1.94-2.02 (m, 1H), 2.52-2.82 (m, 7H), 3.25-3.32 (m, 4H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.66-3.84 (m, 3H), |

| | | |
|---|---|---|
| | | 4.85-4.96 (m, 1H), 5.28-5.35 (m, 1H), 5.37-5.47 (m, 1H), 5.58-5.70 (m, 1H), 6.60-6.68 (m, 1H), 7.44-7.57 (m, 2H), 7.68-7.81 (m, 2H) |
| 215 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-ciclopropilsulfonilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 589.5 [M+H]+. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.97-1.10 (m, 9H), 1.21-1.33 (m, 2H), 1.35-1.43 (m, 2H), 1.47-1.57 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 1H), 1.91 (d, *J*=1.25 Hz, 3H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.42-2.54 (m, 2H), 2.54-2.85 (m, 7H), 3.32-3.41 (m, 1H), 3.63-3.92 (m, 4H), 4.86-4.96 (m, 1H), 5.25-5.35 (m, 1H), 5.38-5.49 |

| | | |
|---|---|---|
| | | (m, 1H), 5.58-5.68 (m, 1H), 6.61-6.68 (m, 1H), 7.54 (d a, *J*=0.75 Hz, 2H), 7.76-7.87 (m, 2H) |
| 216 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(ciclopropilsulfonilamino)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 604.6 [M+H]+. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93-1.07 (m, 8H), 0.98-0.98 (m, 1H), 1.15-1.22 (m, 2H), 1.23-1.36 (m, 2H), 1.46-1.57 (m, 2H), 1.76-1.87 (m, 1H), 1.88-1.92 (m, 3H), 1.96 (td, *J*=6.74, 3.70 Hz, 1H), 2.44-2.73 (m, 8H), 3.41 (d, *J*=10.79 Hz, 1H), 3.59-4.00 (m, 3H), 3.67-3.68 (m, 1H), 4.91 (t, *J*=10.10 Hz, 1H), 5.25-5.34 (m, 1H), 5.35-5.48 (m, |

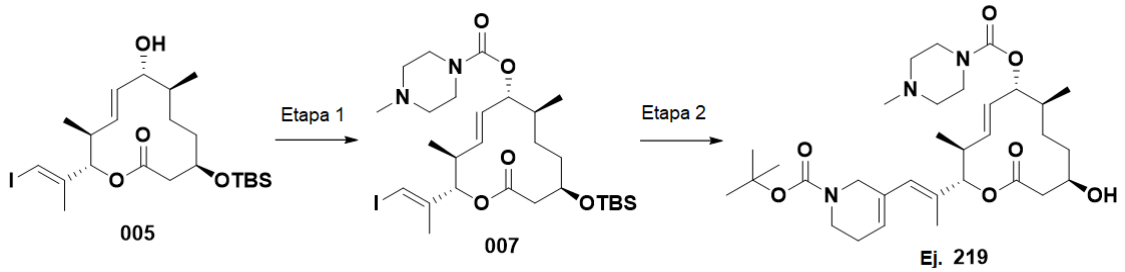
| | | |
|---|---|---|
| | | 1H), 5.63 (dd, *J*=15.06, 9.91 Hz, 1H), 6.52-6.62 (m, 2H), 7.08-7.20 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H) |
| 217 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3S)-3-(metanosulfonamido)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 665.5 [M+H]1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 0.97 - 1.05 (m, 6 H) 1.22 - 1.31 (m, 2 H) 1.45 - 1.53 (m, 2 H) 1.75 - 1.85 (m, 1 H) 1.92 - 1.99 (m, 1H) 2.04 - 2.12 (m, 1 H) 2.31 (s a, 8 H) 2.50 - 2.69 (m, 3 H) 3.04 (s, 3 H) 3.21 - 3.29 (m, 1 H) 3.31 - 3.49 (m, 4 H) 3.58 - 3.65 (m, 1 H) 3.69 - 3.77(m, 1 H) 4.17 - 4.27 (m, 1 H) 4.36 - 4.47 (m, 1 H) 4.88 - |

| | | |
|---|---|---|
| | | 4.94 (m, 1 H) 5.23 - 5.29 (m, 1 H) 5.37 - 5.45 (m, 1 H) 5.56 - 5.65 (m, 1 H) 6.12 - 6.20 (m, 2 H) 6.34 - 6.41 (m, 1 H) 6.48 - 6.53 (m, 1 H) |
| 218 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3S)-3-[(2-metoxiacetil)amino]pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 659.7 [M+H]. |
| 268 |  <br>piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-((E)-1-(3- | LCMS (ESI, m/z), 604.5 [M+H]. |

| | | |
|---|---|---|
| | (pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)prop-1-en-2-il)oxaciclododec-4-en-6-ilo | |

**[00359]** Los **Compuestos 219** y **220** (Tablas 17 y 18) se sintetizaron de acuerdo con los métodos generales de los **Procedimientos 33** y **34.**

**Procedimiento 33.**

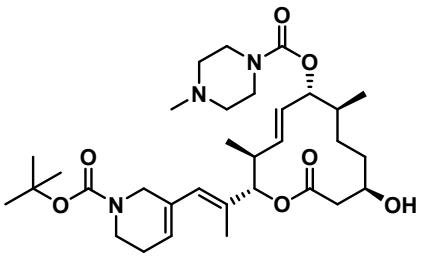



**[00360]** **Etapa 1.** Un vial se cargó con DMAP (0.117 g, 0.957 mmol), DCM (4.78 ml, 0.957 mmol) (4R,7S,8R,11S,12S,E)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-8-hidroxi-12-((E)-1-yodoprop-1-en-2-il)-7,11-dimetiloxaciclododec-9-en-2-ona (**005**) (0.5g, 0.957 mmol), cloroformiato de 4-nitrofenilo (0.193 g, 0.957 mmol) se combinaron y se agitaron durante una noche. Se añadió 1-metil piperazina (0.191 ml, 1.722 mmol) y a continuación la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se sometió a cromatografía para proporcionar 4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-((E)-1-yodoprop-1-en-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo (**007**) (0.567g, 0.874 mmol, 91 % de rendimiento). LCMS (ESI, m/z), 649.4 [M+H]+.

**[00361]** **Etapa 2.** Se combinaron óxido de plata (0.098 g, 0.421 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0.052 g, 0.168 mmol), 4-metilpiperazin-1-carboxilato de

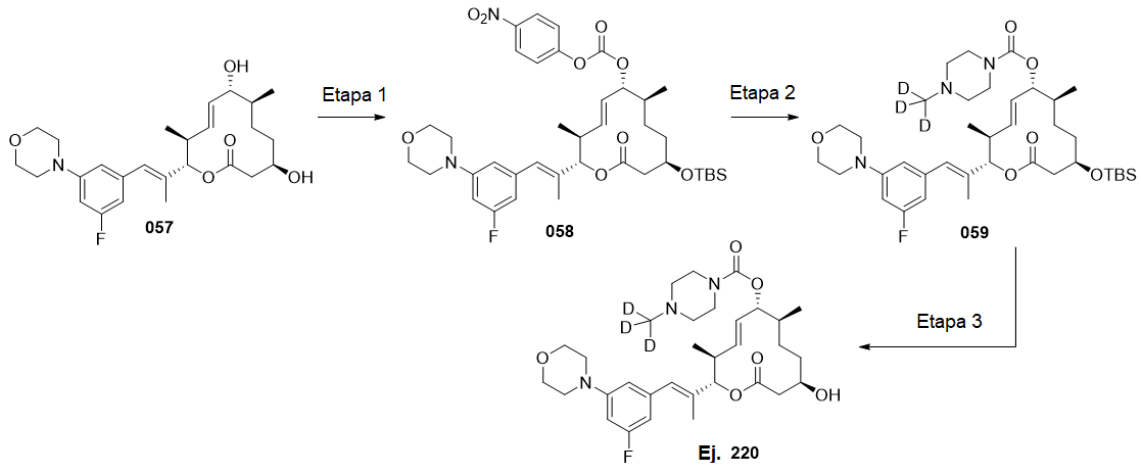
(2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-hidroxi-2-((E)-1-yodoprop-1-en-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo (**007**) (0.045g, 0.084 mmol), 1,4-dioxano (0.842 ml, 0.084 mmol) y se rociaron con nitrógeno durante 10 minutos, después de lo cual se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.019 g, 0.017 mmol), se roció con nitrógeno durante 10 minutos, y se agitó a 90 °C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía para proporcionar el **Ejemplo 219** 4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)prop-1-en-2-il)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo (12 mg, 0.020 mmol, 24.16 % de rendimiento).

**Tabla 19. Caracterización del Compuesto 219**

| **Ej.** | **Estructura y nombre químico IUPAC** | **Caracterización** |
|---|---|---|
| 219 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 591.7 [M+H]+. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.87 - 0.97 (m, 3 H) 1.02 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.19 - 1.31 (m, 2 H) 1.42 - 1.59 (m, 9 H) 1.82 (s, 4H) 1.86 - 1.98 (m, 1 H) 2.18 - 2.27 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.37 (s a, 4 H) 2.45 - 2.69 (m, 3 H) 3.50 (d a, *J*=5.52 Hz, 6 H) 3.66 - 3.80 (m, 1 H) 3.81 -4.06 (m, 2 H) 4.82 - 4.92 (m, 1 H) |

| | | |
|---|---|---|
| | | 5.11 - 5.19 (m, 1 H)<br>5.33 - 5.43 (m, 1 H)<br>5.52 - 5.62 (m, 1 H)<br>5.73 - 5.93 (m, 2 H). |

**Procedimiento 34.**




**[00362] Etapa 1.** A una solución de alcohol (**057**) (265 mg, 0.423 mmol, 89 % de rendimiento) en DCM (2.388 ml, 0.478 mmol) se le añadieron DMAP (0.058 g, 0.478 mmol), base de Hunig (0.417 ml, 2.388 mmol), cloroformiato de 4-nitrofenilo (0.173 g, 0.86 mmol). La suspensión de color amarillento resultante se agitó durante 12 h hasta que desapareció el MP, la mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía para proporcionar el carbonato. A continuación, el producto se recogió en metanol (4.78 ml, 0.478 mmol), se añadió ácido tósico (0.182 g, 0.955 mmol) y se agitó durante 1 hora. Se añadió TEA (1 ml) y se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a sequedad, se añadieron DCM (6 ml) y NaHCO3 sat. (2 ml), se agitó y se extrajo. A continuación, la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (3X). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na2SO4 anhidro y se concentraron a sequedad para proporcionar (**058**) (265 mg,

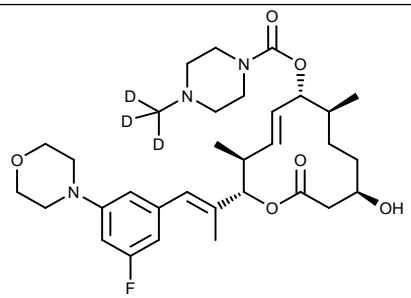
0.423 mmol, 89 % de rendimiento). LCMS (ESI, m/z), 627.3 [M+H] 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.06 - 0.12 (m, 6 H) 0.41 - 0.42 (m, 1 H) 0.85 - 0.89 (m, 4 H) 0.91 (s, 10 H) 0.97 - 1.05 (m, 6 H) 1.09 - 1.14 (m, 3 H) 1.59 - 1.66 (m, 2 H) 1.68 - 1.77 (m, 1 H) 1.84 - 1.89 (m, 3 H) 1.95 - 2.02 (m, 1 H) 2.04 (s, 2 H) 2.36 - 2.44 (m, 1 H) 2.51 - 2.65 (m, 2 H) 3.10 - 3.18 (m, 4 H) 3.79 - 3.88 (m, 4 H) 3.88 - 3.95 (m, 1 H) 4.79 - 4.88 (m, 1 H) 5.07 - 5.14 (m, 1 H) 5.45 - 5.57 (m, 1 H) 5.63 - 5.74 (m,1 H) 6.42 - 6.55 (m, 4 H) 7.38 (d, *J*=9.29 Hz, 2 H) 8.24 - 8.30 (m, 2 H).

**[00363] Etapa 2.** A una solución de carbonato (**058**) (50 mg, 0.087 mmol) en DCM (0.434 ml, 0.087 mmol) se le añadieron DMAP (10.61 mg, 0.087 mmol), base de Hunig (0.076 ml, 0.434 mmol), cloroformiato de 4-nitrofenilo (0.032 g, 0.156 mmol). La suspensión de color amarillento resultante se agitó durante 5 h, se añadió d3-N-metilpiperizina (0.027 g, 0.26 mmol) y se agitó hasta la finalización de la reacción (1 h). La mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía para proporcionar (**059**) (58 mg, 0.082 mmol, 95 % de rendimiento). LCMS (ESI, m/z), 705.7 [M+H 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 1.01 (s, 6 H) 1.23 - 1.32 (m, 2 H) 1.55 (s, 11 H) 1.75 - 1.84 (m, 1 H) 1.88 (d, *J*=1.25 Hz, 3 H) 1.91 - 2.02 (m, 1 H) 2.02 - 2.14 (m, 1 H) 2.20 - 2.46 (m, 8 H) 2.48 - 2.70 (m, 3 H) 3.19 - 3.56 (m, 11 H) 3.57 - 3.66 (m, 1 H) 3.68 - 3.80 (m, 1 H) 4.16 - 4.27 (m, 1 H) 4.39 - 4.49 (m, 1 H) 4.82 - 4.94 (m, 1 H) 5.24 - 5.29 (m, 1 H) 5.36 - 5.46 (m, 1 H) 5.55 - 5.66 (m, 1 H) 6.10 - 6.21 (m, 2 H) 6.34 - 6.42 (m, 1 H) 6.47 - 6.55 (m, 1 H).

**[00364] Etapa 3.** Se combinaron carbamato (**059**) (58 mg, 0.082 mmol), metanol (823 µl, 0.082 mmol), ácido tósico (46.9 mg, 0.247 mmol) y se agitaron durante una noche. A

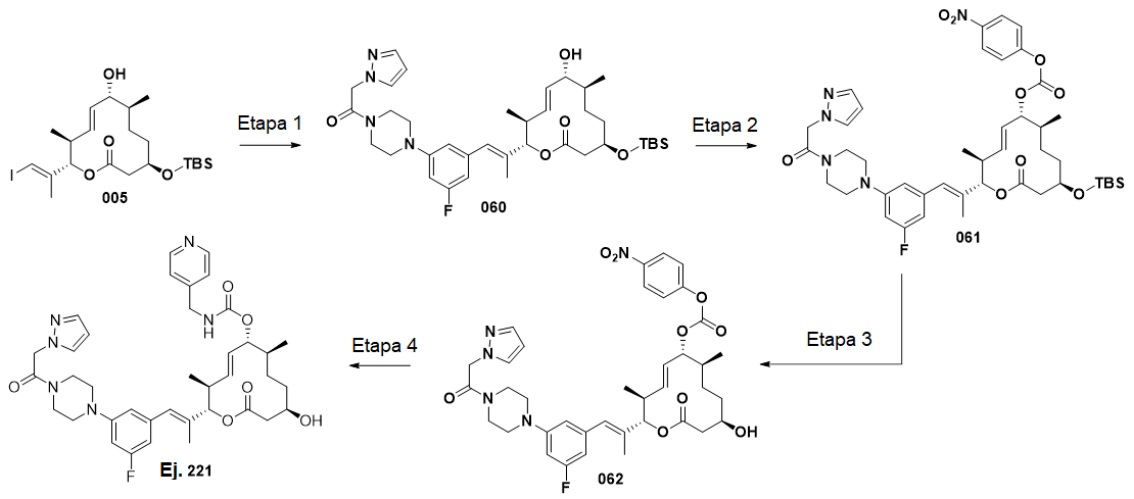
continuación, la mezcla de reacción se agitó con TEA (1 ml), se concentró a sequedad y se extrajo con NaHCO3 sat. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na2SO4 an., se concentró a sequedad y se sometió a cromatografía (MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar el **Ejemplo 220** 4-(metil-d3)piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-fluoro-5-morfolinofenil)prop-1-en-2-il)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo (17 mg, 0.029 mmol, 35.0 % de rendimiento).

**Tabla 20. Caracterización del Compuesto 220**

| **Ej.** | **Estructura y nombre químico IUPAC** | **Caracterización** |
|---|---|---|
| 220 |  <br>4-(trideuteriometil)piperazin-1-carboxilato de [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 591.4 [M+H] $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 0.95 - 1.05 (m, 6 H) 1.17 - 1.33 (m, 2 H) 1.88 (d, *J*=1.13 Hz, 4 H) 1.91 - 2.00 (m, 1 H) 2.30 - 2.43 (m, 4 H) 2.50 - 2.68 (m, 3 H) 3.11 - 3.19 (m, 4 H) 3.31 - 3.42 (m, 1 H) 3.43 - 3.58 (m, 4 H) 3.67 - 3.79 (m, 1 H) 3.81 - 3.90 (m, 4 H) 4.84 - 4.94 (m,1 H) 5.21 - 5.29 (m, 1 H) 5.35 - 5.46 (m, 1 H) 5.55 - 5.66 (m, 1 H) 6.43 - 6.56 (m, 4 H). |

**[00365]** Los Compuestos 221-253 se sintetizaron de acuerdo con los métodos generales del Procedimiento 35.

**Procedimiento 35.**




**[00366]** **Etapa 1.** Se combinaron yoduro (**005**) (0.2g, 0.393 mmol), 1-(4-(3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona (0.179 g, 0.433 mmol), óxido de plata (0.456 g, 1.967 mmol), 1,4-dioxano (3.93 ml, 0.393 mmol) y se rociaron con nitrógeno durante ~ 5 min. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0.068 g, 0.059 mmol), y la mezcla de reacción se roció con nitrógeno durante ~ 5 min. A continuación, la reacción se puso en un baño de aceite a 80 C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (EtOAc al 0-100 % en Hexano) para proporcionar (**060**) (179 mg, 0.268 mmol, 68.0 % de rendimiento). LCMS (ESI, m/z), 683.55 [M+H].

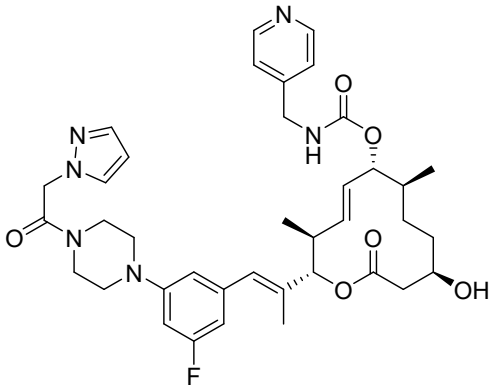
**[00367]** **Etapa 2.** A una solución de alcohol (**060**) (0.575g, 0.842 mmol) y DCM (4.21 ml, 0.842 mmol) se le añadieron DMAP (0.103 g, 0.842 mmol), base de Hunig (0.735 ml, 4.21 mmol), cloroformiato de 4-nitrofenilo (0.305 g, 1.516 mmol). La suspensión de color amarillento resultante se agitó durante 12 h hasta que desapareció el material de partida. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a

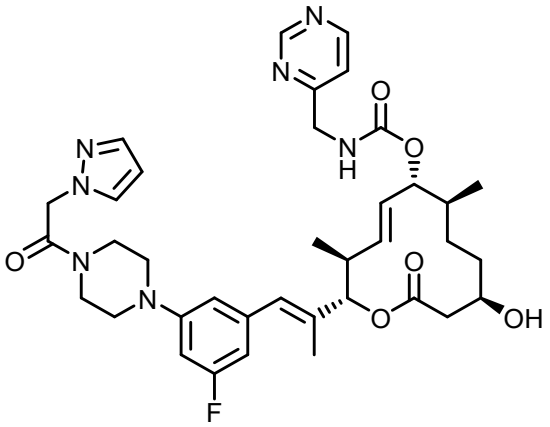
cromatografía para proporcionar (**061**) (0.58g, 0.684 mmol, 81 % de rendimiento). LCMS (ESI, m/z), 848.5 [M+].

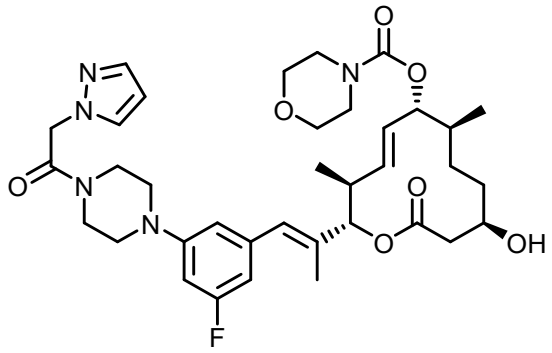
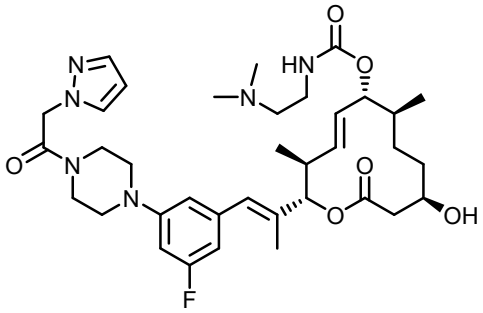
**[00368] Etapa 3.** Se combinaron carbonato (**061**) (580mg, 0.684 mmol), metanol (6839 µl, 0.684 mmol), ácido tósico (390 mg, 2.052 mmol) y se agitaron durante 1 hora. Se añadió trietilamina (1 ml) y la reacción se agitó durante 15 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se disolvió en DCM. La mezcla de reacción en bruto se agitó con $NaHCO_3$ saturado durante 10 minutos y se extrajo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron a sequedad para proporcionar (**062**) (410 mg, 0.559 mmol, 82 % de rendimiento). LCMS (ESI, m/z), 734.4 [M+H].

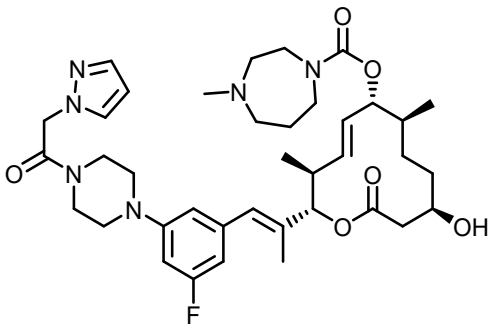
**[00369] Etapa 4.** Se mezclaron carbonato (**062**) (0.015g, 0.020 mmol), DCM (0.204 ml, 0.020 mmol), base de Hunig (7.14 µl, 0.041 mmol), y se añadió amina (0.007 g, 0.061 mmol) y las reacciones se agitaron durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se sometió a cromatografía (HPLC de fase inversa) para proporcionar el producto **Ejemplo 221** (piridin-4-ilmetil)carbamato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-(4-(2-(1H-pirazol-1-il)acetil)piperazin-1-il)-5-fluorofenil)prop-1-en-2-il)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo (9.4 mg, 0.013 mmol, 65.4 % de rendimiento).

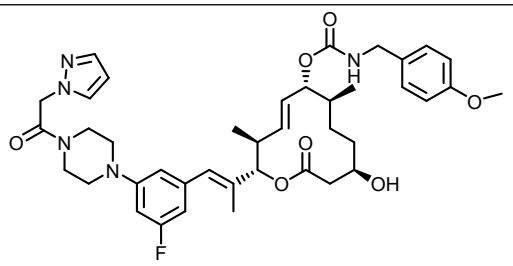
**Tabla 21. Caracterización de los Compuestos 221-253**

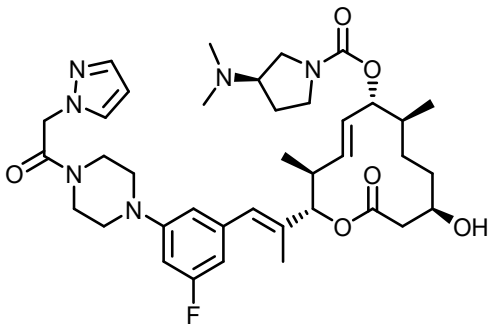
| Ej. | Estructura y nombre químico IUPAC | Caracterización |
|---|---|---|
| 221 |  <br>N-(piridin-4-ilmetil)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 703.4 [M+H] $^1$H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 0.92 - 1.00 (m, 3 H) 1.01 - 1.11 (m, 3 H) 1.24 - 1.46 (m, 2 H) 1.55 - 1.70 (m, 2 H) 1.87 (s, 3 H) 1.91 - 1.99 (m, 1 H) 2.42 - 2.53 (m, 1 H) 2.57 - 2.65 (m, 2 H) 3.18 - 3.29 (m, 4 H) 3.74 (s a, 4 H) 3.77 - 3.85 (m, 1 H) 4.26 - 4.37 (m, 2 H) 5.09 - 5.17 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 5.50 - 5.57 (m, 2 H) 6.33 - 6.35 (m, 1 H) 6.50 - 6.54 (m, 1 H) 6.54 - 6.56 (m, 1 H) 6.60 - 6.65 (m, 1 H) 6.65 - 6.67 (m, 1 H) 6.86 - 6.93 (m, 1 H) 6.89 (d, *J*=9.29 Hz, 1 H) 7.29 - 7.38 (m, 2 H) 7.49 - 7.55 (m, 1 H) 7.62 - 7.66 (m, 1 H) 8.09 - 8.16 (m, 2 H) 8.09 - 8.15 (m, 1 H) 8.42 - 8.50 (m, 2 H) |

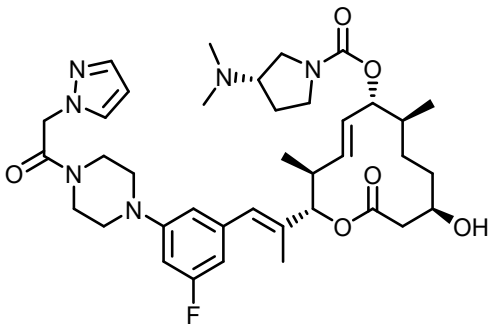
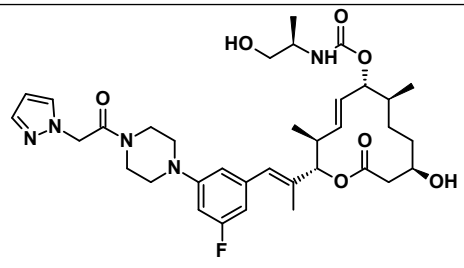
| | | |
|---|---|---|
| 222 |  <br>N-(pirimidin-4-ilmetil)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 704.5 [M+H] $^1$H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 0.98 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.06 (d a, *J*=6.65 Hz, 3 H) 1.24 - 1.47 (m, 3 H) 1.55 - 1.69 (m, 2 H) 1.87 (s, 3 H) 1.91 - 2.01 (m, 1 H) 2.40 - 2.52 (m, 1 H) 2.55 - 2.70 (m, 2 H) 3.16 - 3.28 (m, 4 H) 3.67 - 3.76 (m, 4 H) 3.79 (s, 2 H) 4.39 (s, 2 H) 5.09 - 5.16 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 5.49 - 5.58 (m, 2 H) 6.30 - 6.38 (m, 1 H) 6.55 (s, 2 H) 6.59 - 6.70 (m, 2 H) 7.52 (d, *J*=1.63 Hz, 1 H) 7.64 (d, *J*=2.13 Hz, 1 H) 8.71 (d, *J*=5.27 Hz, 1 H) 9.00 - 9.11 (m, 1 H) |

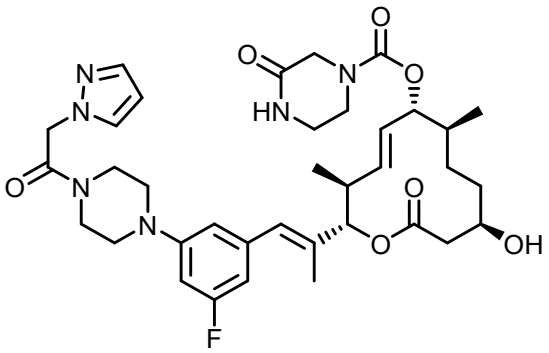
| | | |
|---|---|---|
| 223 |  <br>morfolin-4-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 682.4 [M+H] $^1$H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 1.00 (dd, *J*=12.05, 6.78 Hz, 6 H) 1.26 - 1.45 (m, 2 H) 1.57 - 1.71 (m, 2 H) 1.87 (d, *J*=1.25 Hz, 3 H) 1.91 - 2.02 (m, 1 H) 2.43 - 2.52 (m, 1 H) 2.57 - 2.69 (m, 2 H) 3.18 - 3.28 (m, 4 H) 3.38 - 3.50 (m, 4 H) 3.60 - 3.67 (m, 4 H) 3.71 - 3.76 (m, 4 H) 3.78 - 3.84 (m, 1 H) 5.11 - 5.17 (m, 1 H) 5.18 - 5.22 (m, 2 H) 5.45 - 5.60 (m, 3 H) 5.49 - 5.59 (m, 1 H) 6.29 - 6.36 (m, 1 H) 6.48 - 6.58 (m, 2 H) 6.59 - 6.69 (m, 2 H) 7.51 - 7.53 (m, 1 H) 7.63 - 7.66 (m, 1 H) |
| 224 |  | LCMS (ESI, m/z), 683.6 [M+H] $^1$H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 0.93 - 1.10 (m, 6 H) 1.26 - 1.47 (m, 2 H) 1.55 - 1.74 (m, 2 H) 1.82 - 1.93 (m, 4 H) 2.43 - |

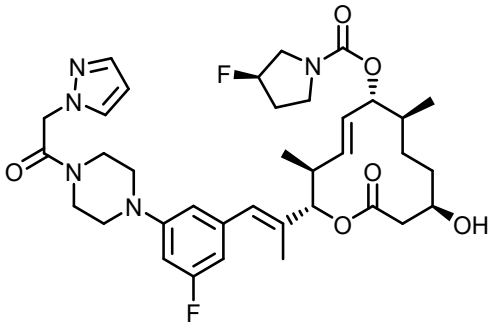
| | | |
|---|---|---|
| | N-[2-(dimetilamino)etil]carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 2.54 (m, 6 H) 2.57 - 2.66 (m, 2 H) 2.68 - 2.77 (m, 1 H) 3.18 - 3.29 (m, 5 H) 3.68 - 3.75 (m, 3 H) 3.77 - 3.84 (m, 1 H) 5.10 - 5.17 (m, 1 H) 5.19 - 5.22 (m, 2 H) 5.41 - 5.58 (m, 3 H) 6.30 - 6.38 (m, 1 H) 6.47 - 6.56 (m, 2 H) 6.59 - 6.70 (m, 2 H) 7.49 - 7.56 (m, 1 H) 7.60 - 7.68 (m, 1 H) |
| 225 |  <br>4-metil-1,4-diazepan-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 709.5 [M+H] $^1$H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 0.95 - 1.01 (m, 3 H) 1.01 - 1.08 (m, 3 H) 1.26 - 1.49 (m, 3 H) 1.56 - 1.73 (m, 2 H) 1.87 (d, *J*=1.25 Hz, 3 H) 1.91 - 2.02 (m, 3 H) 2.42 - 2.55 (m, 4 H) 2.56 - 2.70 (m, 2 H) 2.81 (da, *J*=4.27 Hz, 4 H) 3.17 - 3.29 (m, 5 H) 3.44 - 3.66 (m, 4 H) 3.67 - 3.76 (m, 4 H) 3.77 - 3.86 (m, 1 H) 5.09 - 5.17 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 5.49 (s, 2 H) 6.31 |

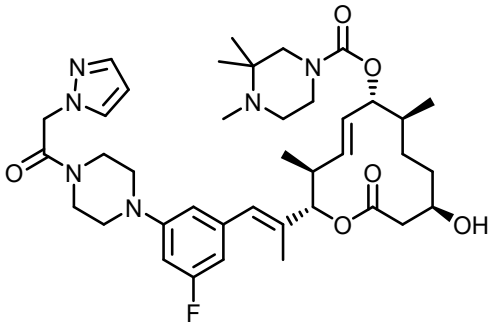
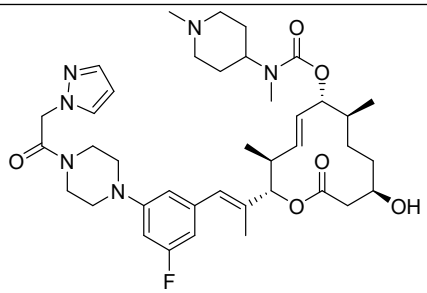
| | | |
|---|---|---|
| | | - 6.37 (m, 1 H) 6.46 - 6.58 (m, 2 H) 6.59 - 6.69 (m, 2 H) 7.48 - 7.55 (m, 1 H) 7.61 - 7.68 (m, 1 H) |
| 226 |  <br>N-[(4-metoxifenil)metil]carbamato de [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 732.5 [M+H] $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.82 - 1.09 (m, 6 H) 1.17 - 1.34 (m, 2 H) 1.40 - 1.58 (m, 1 H) 1.87 (d, *J*=1.13 Hz, 5 H) 2.47 - 2.75 (m, 3 H) 3.08 - 3.22 (m, 4 H) 3.67 - 3.76 (m, 3 H) 3.80 (s, 5 H) 4.30 (d a, *J*=5.40 Hz, 2 H) 4.78 - 4.86 (m, 1 H) 4.87 - 4.96 (m, 1 H) 5.07 (s, 2 H) 5.23 - 5.29 (m, 1 H) 5.35 - 5.45 (m, 1 H) 5.61 (dd, *J*=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.35 (t, *J*=2.07 Hz, 1 H) 6.47 - 6.63 (m, 4 H) 6.82 - 6.89 (m, 2 H) 7.20 (d a, *J*=8.41 Hz, 2 H) 7.52 - 7.59 (m, 2 H) |

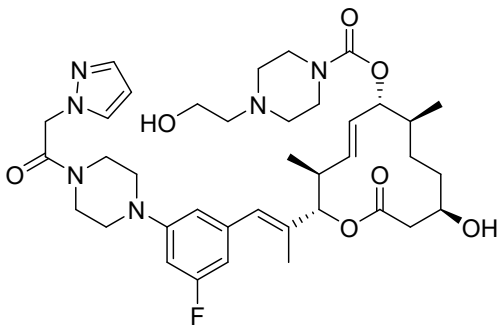
| | | |
|---|---|---|
| 227 |  <br>(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 710.7 [M+H] $^{1}$H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 0.98 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.00 - 1.06 (m, 3 H) 1.26 - 1.45 (m, 2 H) 1.64 (s a, 2 H) 1.76 - 1.84 (m, 1 H), 1.87 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.90 - 2.02 (m, 1 H) 2.13 - 2.24 (m, 1 H) 2.36 (d, J=4.64 Hz, 6 H) 2.42 - 2.51 (m, 1 H) 2.56 - 2.67 (m, 2 H) 2.88 - 2.98 (m,1 H) 3.11 - 3.19 (m, 1 H) 3.19 - 3.28 (m, 4 H) 3.52 - 3.62 (m, 1 H) 3.64 - 3.70 (m, 1 H) 3.71 - 3.76 (m, 4 H) 3.77 - 3.85 (m, 1 H) 5.09 - 5.18 (m, 1H) 5.20 (s, 2 H) 5.48 (s, 2 H) 6.34 (s, 1 H) 6.48 - 6.57 (m, 2 H) 6.59 - 6.68 (m, 2 H) 7.47 - 7.55 (m, 1 H) 7.60 - 7.66 (m, 1 H) |

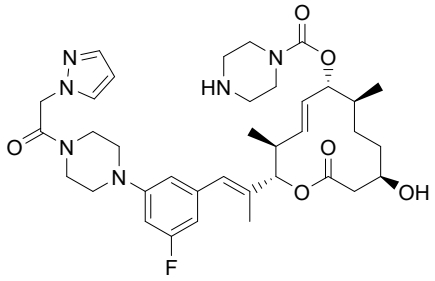
| | | |
|---|---|---|
| 228 |  <br>(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 710.6 [M+H] $^1$H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 0.98 (d, *J*=6.65 Hz, 3 H) 1.00 - 1.08 (m, 3 H) 1.26 - 1.47 (m, 2 H) 1.55 - 1.71 (m, 2 H) 1.74 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.91 - 2.03 (m, 1 H) 2.09 - 2.24 (m, 1 H) 2.35 (d, *J*=3.64 Hz, 6 H) 2.42 - 2.50 (m, 1 H) 2.56 - 2.69 (m, 2 H) 2.82 - 3.02 (m, 1 H) 3.11 - 3.29 (m, 5 H) 3.52 - 3.70 (m, 2 H) 3.70 - 3.76 (m, 4 H) 3.78 - 3.86 (m, 1 H) 5.10 - 5.17 (m, 1 H) 5.18 - 5.23 (m, 2 H) 5.44 - 5.60 (m, 2 H) 6.31 - 6.37 (m, 1 H) 6.47 - 6.58 (m, 2 H) 6.59 - 6.69 (m, 2 H) 7.49 - 7.55 (m, 1 H) 7.61 - 7.67 (m, 1 H) |
| 229 |  | LCMS (ESI, m/z), 670.4 [M+H] $^1$H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 1.00 (dd a, *J*=16.00, 6.71 Hz, 6 H) 1.12 (d, |

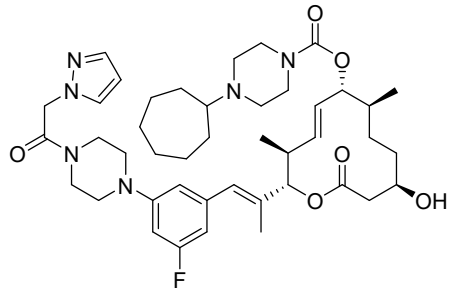
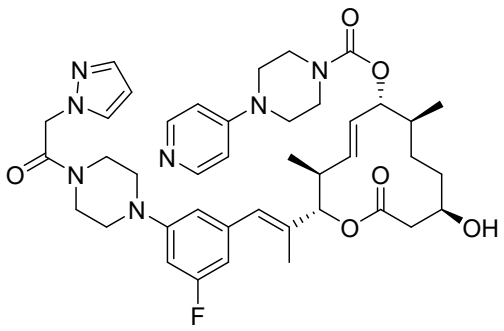
| | | |
|---|---|---|
| | N-[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]carbamato de [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | *J*=6.65 Hz, 4 H) 1.34 - 1.45 (m, 2 H) 1.56 - 1.71 (m, 3 H) 1.87 (d, *J*=1.13 Hz, 4 H) 2.41 - 2.53 (m, 1 H) 2.56 - 2.65 (m, 2 H) 3.16 - 3.26 (m, 3 H) 3.38 - 3.50 (m, 2 H) 3.60 - 3.69 (m, 1 H) 3.69 - 3.77 (m, 3 H) 3.77 - 3.86 (m, 1 H) 5.10 - 5.17 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 6.35 (t, *J*=2.13 Hz, 1 H) 6.48 - 6.69 (m, 3 H) 7.52 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H) 7.64 (d, *J*=2.26 Hz, 1H) |
| 230 |  <br>3-oxopiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 695.4 [M+H] $^1$H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 0.98 (d, *J*=6.65 Hz, 3 H) 1.03 (d, *J*=6.90 Hz, 3 H) 1.26 - 1.46 (m, 2 H) 1.58 - 1.72 (m, 2 H) 1.87 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.94 - 2.05 (m, 1 H) 2.43 - 2.53 (m, 1 H) 2.58 - 2.70 (m, 2 H) 3.18 - 3.29 (m, 4 H) 3.32 - 3.36 (m, 2 H) 3.58 - 3.69 (m, 2 H) 3.69 - 3.77 (m, 4 H) |

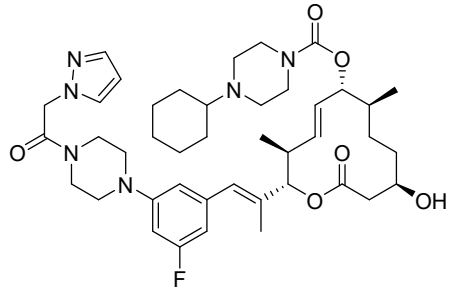
| | | |
|---|---|---|
| | | 3.78 - 3.86 (m, 2 H) 3.99 - 4.14 (m, 2 H) 5.09 - 5.18 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 5.45 - 5.63 (m, 2 H) 6.29 - 6.39 (m, 1 H) 6.45 - 6.58 (m, 2H) 6.60 - 6.70 (m, 2 H) 7.49 - 7.54 (m, 1 H) 7.60 - 7.68 (m, 1 H) |
| 231 |  (3R)-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 684.4 [M+H] $^1$H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 0.95 - 1.07 (m, 6 H) 1.21 - 1.31 (m, 2 H) 1.33 (da, *J*=8.41 Hz, 2 H) 1.60 - 1.72 (m, 2 H) 1.87 (d, *J*=0.75 Hz, 3 H) 1.91 - 2.07 (m, 2 H) 2.14 - 2.28 (m, 1 H) 2.42 - 2.52 (m, 1 H) 2.57 - 2.69 (m, 2 H) 3.18 - 3.28 (m, 4 H) 3.36 - 3.51 (m, 2 H) 3.52 - 3.68 (m, 2 H) 3.70 - 3.78 (m, 4 H) 3.79 - 3.86 (m, 1 H) 4.56 (s, 2 H) 5.11 - 5.17 (m, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 5.51 - 5.63 (m, 2 H) 6.32 - 6.37 (m, 1 H) 6.49 - 6.69 (m, 4 H) |

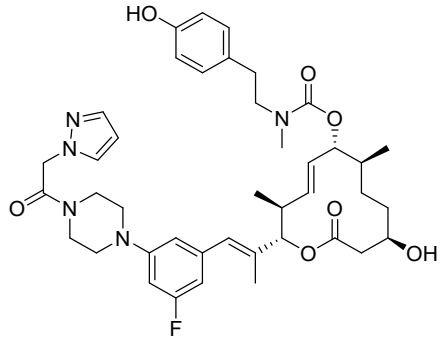
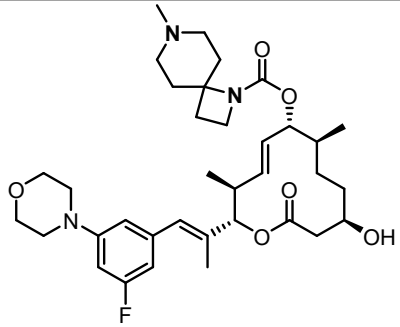
| | | |
|---|---|---|
| | | 7.49 - 7.55 (m, 1 H) 7.61 - 7.66 (m, 1 H) |
| 232 |  3,3,4-trimetilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 723.6 [M+H] $^1$H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 0.95 - 1.04 (m, 6 H) 1.06 (s, 6 H) 1.27 - 1.46 (m, 3 H) 1.54 - 1.74 (m, 2 H) 1.82 - 1.90 (m, 3 H) 1.90 - 2.02 (m, 1 H) 2.24 - 2.35 (m, 3 H) 2.41 - 2.53 (m, 1 H) 2.53 - 2.69 (m, 4 H) 3.16 - 3.29 (m, 7 H) 3.49 - 3.59 (m, 2 H) 3.68 - 3.76 (m, 4 H) 3.78 - 3.86 (m, 1 H) 4.52 - 4.60 (m, 1 H) 5.10 - 5.18 (m, 1 H) 5.18 - 5.23 (m, 2 H) 5.49 (s, 5 H) 6.30 - 6.38 (m, 1 H) 6.47 - 6.58 (m, 2 H) 6.60 - 6.70 (m, 2 H) 7.49 - 7.55 (m, 1 H) 7.62 - 7.69 (m, 1 H) |
| 233 |  | LCMS (ESI, m/z), 723.5 [M+H] $^1$H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 1.00 (dd, *J*=14.18, 6.78 Hz, 6 H) 1.25 - 1.46 (m, 3 H) 1.60 - 1.69 (m, 2 H) |

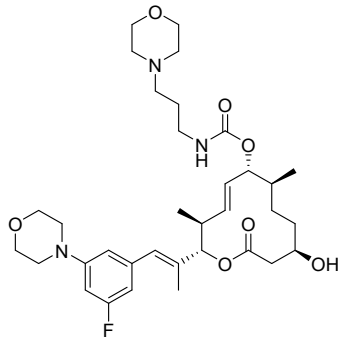
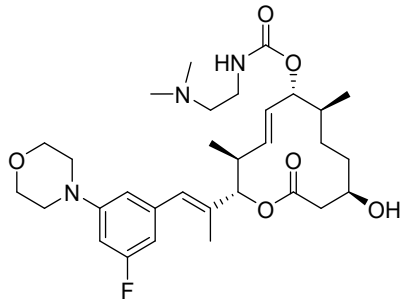
| | | |
|---|---|---|
| | N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 1.71 - 1.78 (m, 2 H) 1.87 (d, *J*=1.25 Hz, 3 H) 1.89 - 2.04 (m, 3 H) 2.43 - 2.68 (m, 8 H) 2.82 (s, 3 H) 3.18 - 3.28 (m, 7 H) 3.73 (da, *J*=5.27 Hz, 4 H) 3.78 - 3.86 (m, 1 H) 3.95 - 4.07 (m, 1 H) 4.53 - 4.60 (m, 2 H) 5.11 - 5.17 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 5.50 - 5.58 (m, 2 H) 6.31 - 6.39 (m, 1 H) 6.49 - 6.68 (m, 4 H) 7.51 - 7.56 (m, 1H) 7.63 - 7.67 (m, 1 H) |
| 234 |  4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 725.5 [M+H] $^1$H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 1.00 (dd, *J*=10.35, 6.71 Hz, 6 H) 1.22 - 1.31 (m, 2 H) 1.32 - 1.45 (m, 2 H) 1.60 - 1.69 (m, 2 H) 1.87 (d, *J*=1.25 Hz, 3 H) 1.92 - 2.00 (m, 1 H) 2.46 - 2.51 (m, 4 H) 2.52 - 2.57 (m, 2 H) 2.58 - 2.67 (m, 2 H) 3.19 - 3.28 (m, 5 H) 3.44 - 3.53 (m, 4 H) 3.66 - 3.70 (m, 2 H) 3.72 - 3.77 (m, 4 H) |

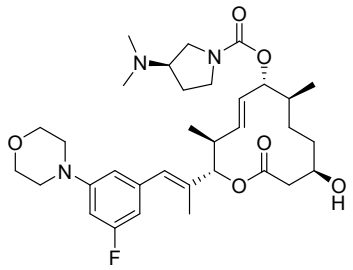
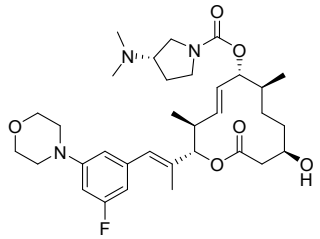
| | | |
|---|---|---|
| | | 3.78 - 3.86 (m, 1 H) 4.56 (s, 4 H) 5.10 - 5.17 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 5.46 - 5.61 (m, 2 H) 6.31 - 6.37 (m, 1 H) 6.49 - 6.57 (m, 2 H) 6.60 - 6.68 (m, 2 H) 7.49 - 7.54 (m, 1 H) 7.62 - 7.66 (m, 1 H) |
| 235 |  piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 681.4 [M+H] $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 - 1.04 (m, 6 H) 1.26 (s a, 3 H) 1.42 - 1.56 (m, 1 H) 1.75 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 (s, 3 H) 1.89 - 2.01 (m, 1 H) 2.42 - 2.70 (m, 5 H) 3.11 (s a, 5 H) 3.42 - 3.59 (m, 3 H) 3.74 (s, 8 H) 4.83 - 4.99 (m, 1 H) 5.06 (s, 2 H) 5.20 - 5.31 (m, 1 H) 5.33 - 5.46 (m, 1 H) 5.54 - 5.66 (m, 1 H) 6.29 - 6.37 (m, 1 H) 6.42 - 6.57 (m, 4 H) 7.55 (d, *J*=2.01 Hz, 2 H) |

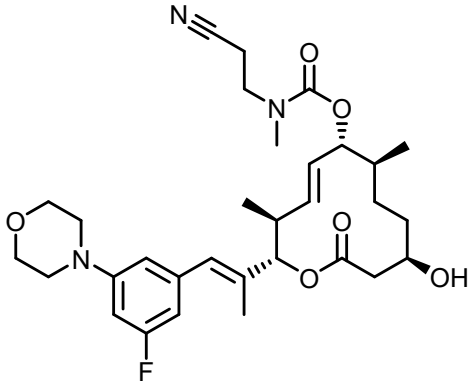
| | | |
|---|---|---|
| 236 |  <br>4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 778.0 [M+H] $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.99 (d a, *J*=6.53 Hz, 6 H) 1.16 - 1.33 (m, 3 H) 1.42 - 1.70 (m, 19 H) 1.74 - 1.84 (m, 3 H) 1.87 (s, 3 H) 1.88 - 2.02 (m, 1 H) 2.18 - 2.33 (m, 2 H) 2.45 - 2.74 (m, 3 H) 2.81 - 3.02 (m, 3 H) 3.09 - 3.20 (m, 3 H) 3.25 - 3.50 (m, 4 H) 3.62 - 3.86 (m, 7H) 4.04 - 4.32 (m, 2 H) 4.81 - 4.96 |
| 237 |  <br>4-piridin-4-ilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 758.7 [M+H] $^1$H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 0.94 - 1.06 (m, 6 H) 1.28 - 1.46 (m, 2 H) 1.56 - 1.72 (m, 2 H) 1.87 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.93 - 2.05 (m, 1 H) 2.37 (s, 1 H) 2.43 - 2.52 (m, 1 H) 2.57 - 2.71 (m, 2 H) 3.18 - 3.29 (m, 4 H) 3.53 - 3.61 (m, 4 H) 3.62 - 3.69 (m, 4 H) 3.71 - 3.77 (m, 4 H) 3.77 - 3.86 (m, 1 H) 4.86 - |

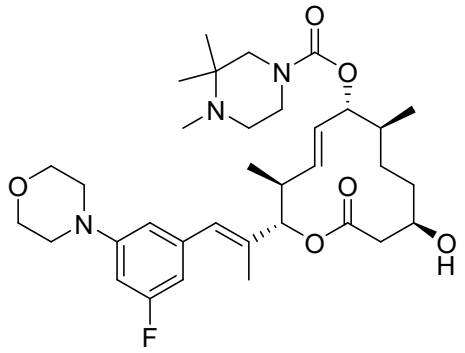
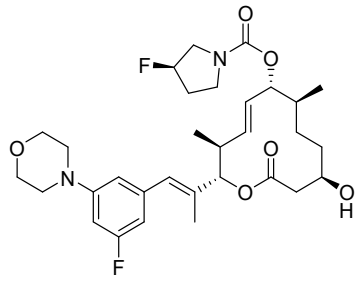
| | | |
|---|---|---|
| | | 4.91 (m, 1 H) 5.12 - 5.17 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 5.46 - 5.62 (m, 2 H) 6.32 - 6.36 (m, 1 H) 6.48 - 6.57 (m, 2 H) 6.59 - 6.69 (m, 2H) 7.20 - 7.25 (m, 1 H) 7.50 - 7.55 (m, 1 H) 7.63 - 7.67 (m, 1 H) 7.68 - 7.74 (m, 1 H) |
| 238 |  <br>4-ciclohexilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 763.7 [M+H] $^1$H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 0.94 - 1.07 (m, 6 H) 1.26 - 1.46 (m, 2 H) 1.56 - 1.72 (m, 2 H) 1.87 (d, *J*=1.25 Hz, 5 H) 1.92 - 2.02 (m, 1 H) 2.40 - 2.52 (m, 1 H) 2.58 - 2.70 (m, 2 H) 2.84 - 2.98 (m, 3 H) 3.19 - 3.29 (m, 4 H) 3.45 - 3.64 (m, 4 H) 3.70 - 3.77 (m, 4 H) 3.78 - 3.86 (m, 1H) 5.11 - 5.18 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 5.44 - 5.61 (m, 2 H) 6.34 (s, 1 H) 6.49 - 6.57 (m, 2 H) 6.60 - 6.68 (m, 2 H) 7.52 (d, *J*=1.51 Hz, 1 H) 7.64 (d, *J*=2.01 Hz, |

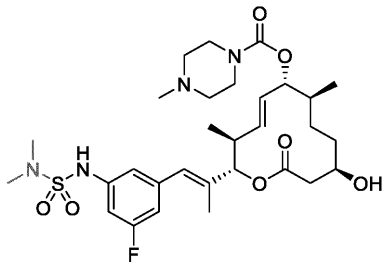
| | | |
|---|---|---|
| | | 1 H) |
| 239 |  <br>N-[2-(4-hidroxifenil)etil]-N-metilcarbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 746.8 [M+H] |
| 240 |  <br>7-metil-1,7-diazaespiro[3.5]nonan-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-fluoro-5-morfolinofenil)prop-1-en-2-il)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo | LCMS (ESI, m/z), 628.7 [M+H] |

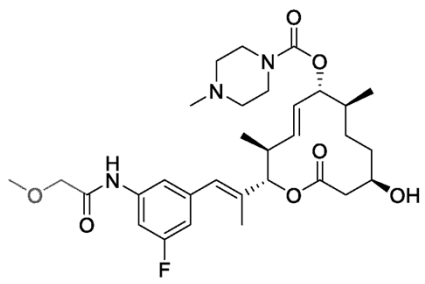
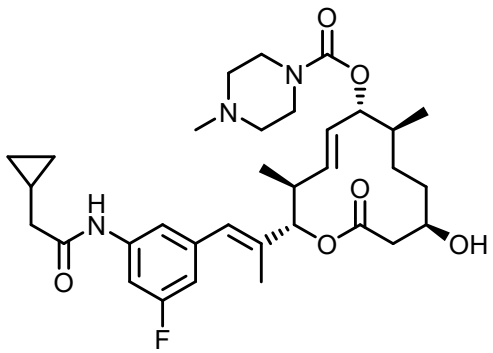
| | | |
|---|---|---|
| 241 |  <br>N-(3-morfolin-4-ilpropil)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 632.4 [M+H] $^{1}$H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 0.95 - 1.07 (m, 6 H) 1.27 - 1.49 (m, 4 H) 1.58 - 1.74 (m, 2 H) 1.78 - 1.87 (m, 2 H) 1.88 - 1.91 (m, 3 H) 1.92 - 2.02 (m, 1 H) 2.42 - 2.54 (m, 1 H) 2.58 - 2.67 (m, 2 H) 2.68 (s, 3 H) 3.04 - 3.14 (m, 2 H) 3.15 - 3.21 (m, 4 H) 3.76 - 3.79 (m, 1 H) 3.81 (s, 2H) 3.81 - 3.94 (m, 7 H) 4.76 - 4.83 (m, 1 H) 5.09 - 5.21 (m, 1 H) 5.45 - 5.62 (m, 2 H) 6.47 - 6.66 (m, 4 H) |
| 242 |  <br>N-[2-(dimetilamino)etil]carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10- | LCMS (ESI, m/z), 576.6 [M+H] |

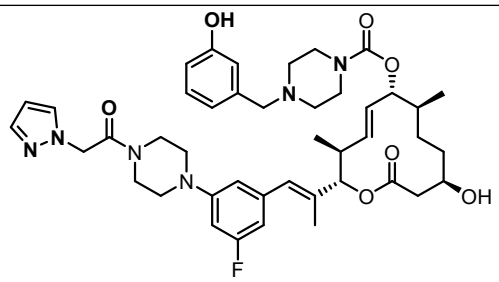
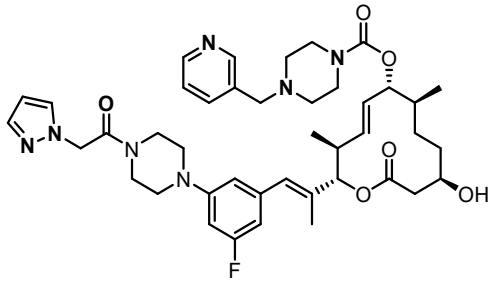
| | | |
|---|---|---|
| | hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | |
| 243 |  <br>(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 602.6 [M+H] 1H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 0.94 - 1.06 (m, 6 H) 1.24 - 1.47 (m, 2 H) 1.55 - 1.70 (m, 2 H) 1.72 - 1.82 (m, 1 H) 1.87 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.91 - 2.02 (m, 1 H) 2.09 - 2.21 (m, 1 H) 2.29 (s, 6 H) 2.39 - 2.52 (m, 1 H) 2.56 - 2.68 (m, 2 H) 2.75 - 2.88 (m, 1 H) 3.10 - 3.19 (m, 5 H) 3.52 - 3.71 (m, 2 H) 3.76 - 3.88 (m, 5 H) 4.72 - 4.82 (m, 1 H) 5.09 - 5.18 (m, 1 H) 5.42 - 5.60 (m, 2 H) 6.46 - 6.65 (m, 4 H) |
| 244 |  <br>(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)- | LCMS (ESI, m/z), 602.6 [M+H 1H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 1.00 (dd, *J*=18.89, 6.71 Hz, 6 H) 1.36 (d a, *J*=19.58 Hz, 2 H) 1.64 (t a, *J*=3.01 Hz, 2 H) 1.74 - 1.85 (m, 1 H) 1.87 (d, *J*=1.25 Hz, 3 H) 1.90 - |

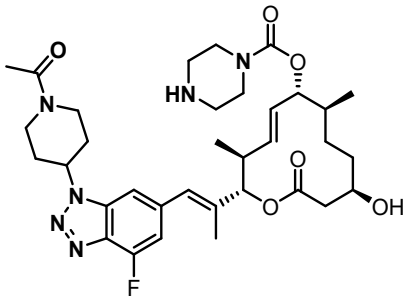
| | | |
|---|---|---|
| | 1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 2.02 (m, 1 H) 2.10 - 2.21 (m, 1 H) 2.31 (s, 6 H) 2.40 - 2.51 (m, 1 H) 2.66 (s, 2 H) 2.76 - 2.94 (m, 1 H) 3.09 - 3.19 (m, 5 H) 3.47 - 3.73 (m, 2 H) 3.75 - 3.86 (m, 5 H) 5.08 - 5.18 (m, 1 H) 5.40 - 5.60 (m, 2 H) 6.43 - 6.68 (m, 4 H) |
| 245 |  <br>N-(2-cianoetil)-N-metilcarbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 572.5 [M+H] 1H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 0.98 (d, *J*=6.78 Hz, 6 H) 1.24 - 1.48 (m, 2 H) 1.56 - 1.73 (m, 2 H) 1.87 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.93 - 2.05 (m, 1 H) 2.42 - 2.52 (m, 1 H) 2.57 - 2.68 (m, 2 H) 2.68 - 2.76 (m, 2 H) 2.94 - 3.03 (m, 3 H) 3.10 - 3.18 (m, 4 H) 3.47 - 3.65 (m, 2 H) 3.75 - 3.86 (m, 5 H) 5.10 - 5.18 (m, 1 H) 5.45 - 5.60 (m, 2 H) 6.45 - 6.66 (m, 4 H) |

| | | |
|---|---|---|
| 246 |  <br>3,3,4-trimetilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 616.6 [M+H] 1H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 0.89 - 1.09 (m, 11 H) 1.25 - 1.48 (m, 2 H) 1.56 - 1.72 (m, 2 H) 1.87 (d, *J*=1.25 Hz, 3 H) 1.91 - 2.05 (m, 1 H) 2.27 (s, 3 H) 2.42 - 2.53 (m, 1 H) 2.66 (s, 4 H) 3.10 - 3.18 (m, 4 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 3.41 - 3.63 (m, 2 H) 3.81 (dd, *J*=10.54, 5.65 Hz, 5 H) 5.09 - 5.20 (m, 1 H) 5.40 - 5.62 (m, 2 H) 6.44 - 6.66 (m, 4 H) |
| 247 |  <br>(3R)-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 577.5 [M+H] 1H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 0.93 - 1.06 (m, 6 H) 1.25 - 1.49 (m, 2 H) 1.56 - 1.74 (m, 2 H) 1.87 (d, *J*=1.00 Hz, 3 H) 1.96 (s a, 3 H) 2.40 - 2.51 (m, 1 H) 2.43 - 2.51 (m, 1 H) 2.57 - 2.65 (m, 2 H) 2.66 (s, 4 H) 3.10 - 3.19 (m, 4 H) 3.37 - 3.51 (m, 1 H) 3.53 - |

| | | |
|---|---|---|
| | | 3.73 (m, 2 H) 3.76 - 3.87 (m, 5 H) 5.09 - 5.34 (m, 1 H) 5.09 - 5.16 (m, 1 H) 5.15 - 5.21 (m, 1 H) 5.28 - 5.34 (m, 1 H) 5.41 - 5.62 (m, 2 H) 6.43 - 6.65 (m, 4 H) |
| 248 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(dimetilsulfamoilamino)-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 625.5 [M+H] 1H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 1.00 (dd, *J*=14.31, 6.78 Hz, 6 H) 1.25 - 1.47 (m, 2 H) 1.56 - 1.72 (m, 2 H) 1.88 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 1.93 - 2.04 (m, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 2.44 - 2.56 (m, 4 H) 2.57 - 2.64 (m, 2 H) 2.80 (s, 7 H) 3.42 - 3.59 (m, 4 H) 3.76 - 3.88 (m, 1 H) 5.09 - 5.19 (m, 1 H) 5.49 (s, 3 H) 6.53 (s, 1 H) 6.68 - 6.76 (m, 1 H) 6.82 - 6.90 (m, 1 H) 6.90 - 6.98 (m, 1 H) |

| | | |
|---|---|---|
| 249 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2-metoxiacetil)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 590.6 [M+H] 1H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 1.00 (dd, *J*=10.67, 6.78 Hz, 6 H) 1.25 - 1.45 (m, 2 H) 1.57 - 1.70 (m, 2 H) 1.89 (d, *J*=1.25 Hz, 3 H) 1.92 - 2.00 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.35 - 2.43 (m, 4 H) 2.44 - 2.51 (m, 1 H) 2.58 - 2.68 (m, 2 H) 3.48 (s, 6 H) 3.79 (s, 1 H) 4.03 (s, 2 H) 5.14 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.49 (s, 2 H) 6.55 (s, 1 H) 6.76 - 6.81 (m, 1 H) 7.33 - 7.37 (m, 1 H) 7.41 - 7.47 (m, 1 H) |
| 250 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(2-ciclopropilacetil)amino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]- | LCMS (ESI, m/z), 600.6 [M+H] 1H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 0.21 - 0.27 (m, 2 H) 0.54 - 0.61 (m, 2 H) 1.00 (dd, *J*=10.79, 6.78 Hz, 6 H) 1.12 (s, 1 H) 1.34 (s a, 2 H) 1.57 - 1.73 (m, 2 H) 1.89 (d, *J*=1.25 Hz, 3 H) 1.92 - 2.01 (m, 1 H) 2.24 - 2.29 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.34 - 2.43 (m, 4 H) |

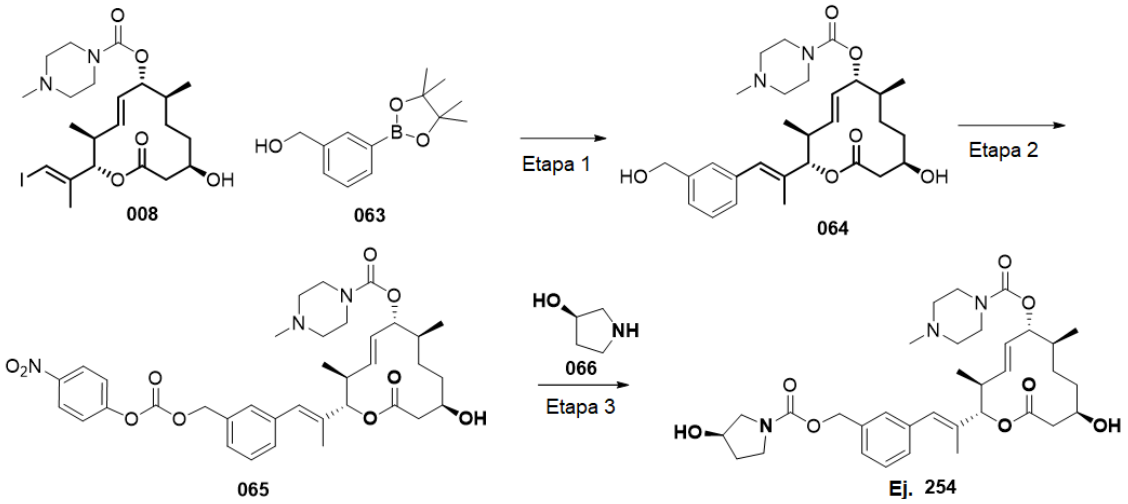
| | | |
|---|---|---|
| | 10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 2.43 - 2.53 (m, 1 H) 2.57 - 2.69 (m, 2 H) 3.39 - 3.58 (m, 4 H) 3.79 (s, 1 H) 5.14 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.44 - 5.61 (m, 3 H) 6.54 (s, 1 H) 6.71 - 6.80 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.36 - 7.45 (m, 1 H) |
| 251 |  4-[(3-hidroxifenil)metil]piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 787.7 [M+H] |
| 252 |  4-(piridin-3- | LCMS (ESI, m/z), 772.7 [M+H] |

| | | |
|---|---|---|
| | ilmetil)piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | |
| 253 |  <br>piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 655.8 [M+H]<br>$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 1.03 (dd a, *J*=6.78, 4.14 Hz, 12 H) 1.22 - 1.36 (m, 2 H) 1.45 -1.67 (m, 3 H) 1.74 - 1.87 (m, 1 H) 1.88 - 1.94 (m, 3 H) 1.94 - 2.00 (m, 1 H) 2.20 (s, 3 H) 2.22 - 2.32 (m, 3 H), 2.35 - 2.54 (m, 2 H) 2.54 - 2.72 (m, 3 H) 2.72 - 2.90 (m, 4 H) 2.91 - 3.12 (m, 2 H) 3.31 - 3.48 (m, 5 H) 3.68 -, 3.81 (m, 1 H) 4.04 - 4.15 (m, 1 H) 4.68 - 4.80 (m, 1 H) 4.80 - 4.93 (m, 2 H) 5.26 - 5.34 (m, 1 H) 5.39 - 5.49 (m,v1 H) 5.56 - 5.68 (m, 1 H) 6.65 - |

| | | |
|---|---|---|
| | | 6.75 (m, 1 H) 6.92 - 7.04 (m, 1 H) 7.11 - 7.18 (m, 1 H) |

**[00370]** Los Compuestos 254-261 se sintetizaron de acuerdo con los métodos generales del Procedimiento 36.

**Procedimiento 36.**



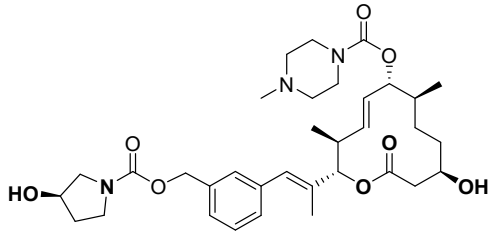

**[00371]** **Etapa 1:** A una solución agitada de yoduro (**008**) (120 mg, 0.225 mmol) y boronato (**063**) (63 mg, 0.269 mmol) en 3.4 ml de p-dioxano se le añadieron óxido de plata (156 mg, 0.674 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (25.9 mg, 0.022 mmol). La mezcla se desgasificó y se calentó a 80 °C durante 60 minutos. Tras la finalización por UPLC, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-20 %/DCM proporcionó (**064**) (59 mg, 51 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI, m/z), 515.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 1.00 (m, 6 H) 1.14 - 1.36 (m, 2 H) 1.50 (m, 1H) 1.64 - 1.84 (m, 1 H) 1.84 - 1.94 (m, 4 H) 2.29 (s, 3 H) 2.35 (s a, 4 H) 2.45 - 2.66 (m, 3 H) 3.48 (s a, 4 H) 3.59 - 3.76 (m, 1 H) 4.69 (s,

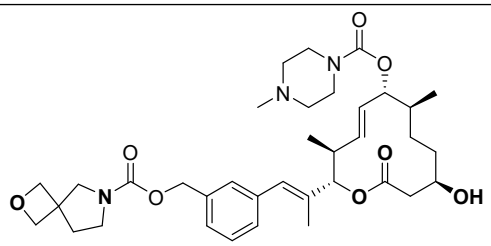
2 H) 4.88 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.28 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.59 (s, 1 H) 7.18 - 7.35 (m, 4 H).

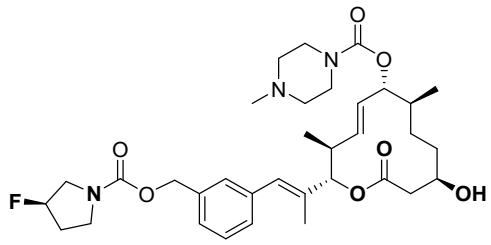
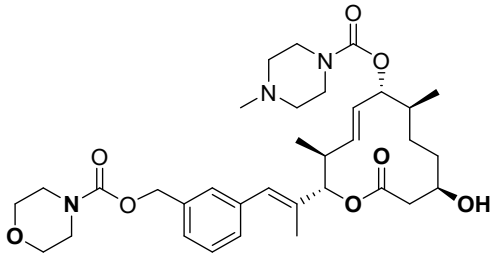
**[00372]** **Etapa 2**: A una solución agitada de (**064**) (59 mg, 0.115 mmol) en 2 ml de 1,2-dicloroetano a 0 °C se le añadieron carbonocloridato de 4-nitrofenilo (27.7 mg, 0.138 mmol), trietilamina (0.083 ml, 0.573 mmol), y después N, N-dimetilpiridin-4-amina (2.8 mg, 0.023 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 21 h. La finalización se determinó por UPLC.

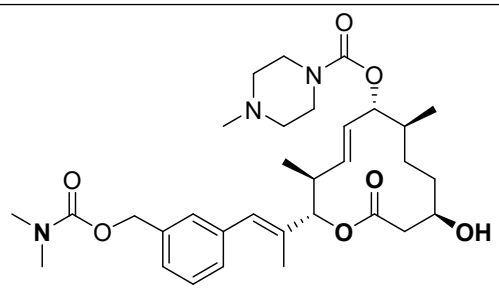
**[00373]** **Etapa 3**: A la mezcla de la etapa anterior que contenía (**065**) (aproximadamente 7.8 mg, 0.011 mmol) en 200 ul de 1,2-dicloroetano se le añadió (R)-pirrolidin-3-ol (**066**) (4 mg, 0.046 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Tras la finalización por UPLC, la mezcla de reacción se concentró. La purificación por HPLC proporcionó el compuesto del título **Ejemplo 254** (3.4 mg, 49 % de rendimiento).

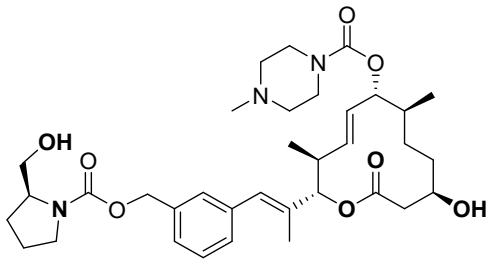
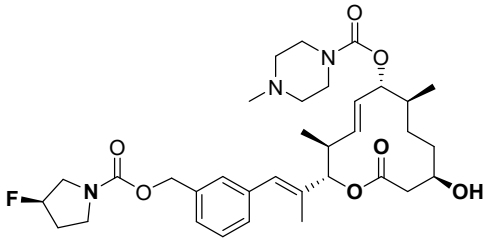
**Tabla 22. Caracterización de los Compuestos 254-261**

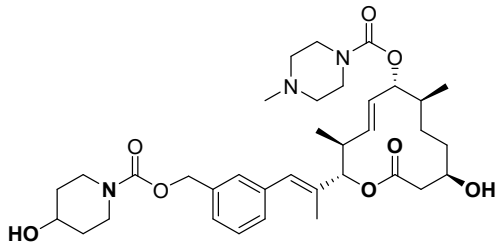
| **Ej.** | **Estructura y nombre químico IUPAC** | **Caracterización** |
|---|---|---|
| 254 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-[[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1- | LCMS (ESI, m/z), 628.5 $[M+H]^+$. $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.89 - 0.90 (m, J=6.78 Hz, 6 H) 1.15 - 1.35 (m, 3 H) 1.40 - 1.52 (m, 2 H) 1.72 - 1.90 (m, 6 H) 2.11 - 2.32 (m, 6 H) 2.54 |

| | | |
|---|---|---|
| | carbonil]oximetil]fenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | - 2.59 (m, 4 H) 3.27 - 3.36 (m, 1 H) 3.40 - 3.49 (m, 7 H) 3.62 - 3.79 (m, 1 H) 4.30 - 4.35 (m, 1 H) 4.61 - 4.72 (m, 2H) 4.94 - 5.09 (m, 3 H) 5.37 - 5.50 (m, 2 H) 6.5 (s, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 3 H) 7.36 (m, 1 H). |
| 255 |  <br>2-oxa-7-azaespiro[3.4]octan-7-carboxilato de [3-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)oxi-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]prop-1-enil]fenil]metilo | LCMS (ESI, m/z), 254.6 [M+H]+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.89 (d, J=6.65 Hz, 6 H) 1.14 - 1.36 (m, 3 H) 1.40 - 1.57 (m, 2 H) 1.76 - 1.87 (m, 4 H) 2.07 - 2.19 (m, 2 H) 2.19 - 2.46 (m, 5H) 2.52 - 2.59 (m, 4 H) 3.31 - 3.57 (m, 8 H) 3.71 (m, 1 H) 4.43 (m, 2 H) 4.48 - 4.55 (m, 2 H) 4.61 - 4.73 (m, 2 H) 4.98 - 5.09 (m, 3 H) 5.37 - 5.50 (m, 2 H) 6.54 (s a, |

| | | |
|---|---|---|
| | | 1 H) 7.22 - 7.29 (m, 3 H) 7.31 - 7.43 (m, 1 H) |
| 256 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[2-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piridin-4-il]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 630.6 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.89 (d, J=6.65 Hz, 6 H) 1.14 - 1.36 (m, 2 H) 1.47 (d a, J=8.78 Hz, 2 H) 1.81 (s a, 4 H) 1.98 - 2.19 (m, 2 H) 2.19 - 2.37 (m, 5 H) 2.52 - 2.59 (m, 4 H) 3.29 - 3.59 (m, 9 H) 3.65 - 3.92 (m, 1 H) 4.60 - 4.75 (m, 2 H) 5.0 (m, 1H) 5.08 (s, 2 H) 5.23 (s, 1 H) 5.37 – 5.49 (m, 2H) 6.55 (s, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 3 H) 7.32 - 7.47 (m, 1 H) |
| 257 |  | LCMS (ESI, m/z), 628.6 [M+H]+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.89 (d, J=6.78 Hz, 6H) 1.11 - 1.36 (m, 3 H) |

| | | |
|---|---|---|
| | morfolin-4-carboxilato de [3-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)oxi-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]prop-1-enil]fenil]metilo | 1.37 - 1.63 (m, 2 H) 1.73 - 1.89 (m, 4 H) 2.12 - 2.31 (m, 5 H) 2.52 - 2.62 (m, 4 H) 3.28 - 3.47 (m, 8 H) 3.53 - 3.56 (m, 4H), 3.65 - 3.81 (m, 1 H) 4.58 - 4.76 (m, 2 H) 4.97 - 5.06 (m, 1 H) 5.09 (s, 2 H) 5.33 - 5.53 (m, 2 H) 6.47 - 6.58 (m, 1 H) 7.20 - 7.31 (m, 3 H) 7.33 - 7.46 (m, 1 H). |
| 258 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(dimetilcarbamoiloximetil)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 586.5 [M+H]+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.89 (d, J=6.78 Hz, 6 H) 1.11 - 1.37 (m, 3 H) 1.40 - 1.57 (m, 2 H) 1.82 (s, 4 H) 2.23 (m, 5 H) 2.54 - 2.58 (m, 4 H) 2.85 (m, 6 H) 3.38 - 3.49 (m, 4 H) 3.64 - 3.77 (m, 1 H) 4.59 - 4.75 (m, 2 H) 5.05 (s, 3 H) |

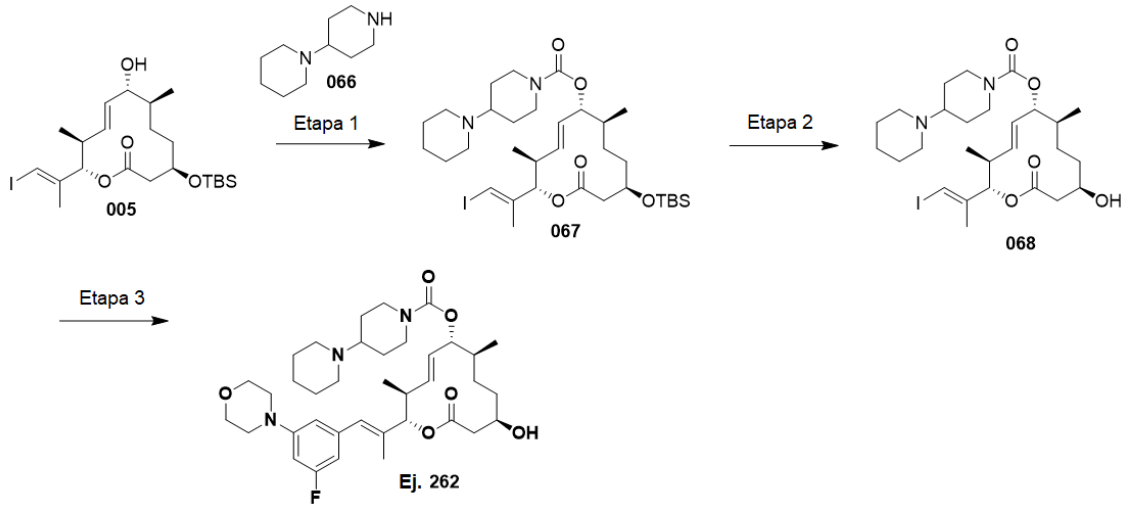
| | | |
|---|---|---|
| | | 5.34 - 5.53 (m, 2 H) 6.49 - 6.59 (m, 1 H) 7.20 - 7.30 (m, 3 H) 7.30 - 7.44 (m, 1 H). |
| 259 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-[[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonil]oximetil]fenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 642.6 [M+H]+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.89 (d, J=6.78 Hz, 6 H) 1.14 - 1.36 (m, 3 H) 1.37 - 1.52 (m, 2 H) 1.73 - 1.87 (m, 9 H) 2.20 - 2.46 (m, 5 H) 2.52 - 2.61 (m, 4 H) 3.25 - 3.53 (m, 4 H) 3.52 (m, 2H) 3.63 - 3.82 (m, 3 H) 4.61 - 4.73 (m, 2 H) 4.73 - 4.83 (m, 1 H) 5.05 (s, 3 H) 5.30 - 5.58 (m, 2 H) 6.42 - 6.59 (m, 1 H) 7.25 (s, 3 H) 7.31 - 7.44 (m, 1 H) |
| 260 |  | LCMS (ESI, m/z), 630.6 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.89 (d, J=6.65 Hz, 6 H) |

| | | |
|---|---|---|
| | 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-carbonil]oximetil]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 1.14 - 1.36 (m, 2 H) 1.47 (d a, J=8.78 Hz, 2 H) 1.81 (s a, 4 H) 1.98 - 2.19 (m, 2 H) 2.19 - 2.37 (m, 5 H) 2.52 - 2.59 (m, 4 H) 3.29 - 3.59 (m, 9 H) 3.65 - 3.92 (m, 1 H) 4.60 - 4.75 (m, 2 H) 5.0 (m, 1H) 5.08 (s, 2 H) 5.23 (s, 1 H) 5.37 – 5.49 (m, 2H) 6.55 (s, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 3 H) 7.32 - 7.47 (m, 1 H). |
| 261 |  <br>4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-[(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)oximetil]fenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 642.6 [M+H]+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.89 (d, J=6.65 Hz, 6 H) 1.13 - 1.38 (m, 2 H) 1.40 - 1.57 (m, 1 H) 1.62 - 1.75 (m, 2 H) 1.78 - 1.88 (m, 4 H) 2.23 - 2.46 (m, 5 H) 2.52 - 2.60 (m, 4 H) 2.91 - 3.17 (m, 4 H) 3.24 - 3.45 |

| | | |
|---|---|---|
| | | (m, 4 H) 3.56 - 3.83 (m, 3 H) 4.56 - 4.73 (m, 3 H) 4.78 (d, J=4.02 Hz, 2 H) 4.92 - 5.15 (m, 3 H) 5.43 (m, 3 H) 6.53 (s, 1 H) 7.18 - 7.27 (m, 3 H) 7.30 - 7.42 (m, 1 H). |

**[00374]** Los Compuestos 262 y 263 se sintetizaron de acuerdo con los métodos generales de los Procedimientos 37 y 38.

**Procedimiento 37.**




**[00375]** **Etapa 1:** Una solución de DMAP (140 mg, 1.148 mmol), N1,N1,N8,N8-tetrametilnaftalen-1,8-diamina (246 mg, 1.148 mmol) y trietilamina (0.667 ml, 4.878 mmol) en 9 ml de éter dietílico se agitó durante 60 min a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió yoduro (**005**) (500 mg, 0.957 mmol) como una solución en 3 ml de éter dietílico (gota a gota durante 2 min) y se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. En este momento, se añadió 1,4'-

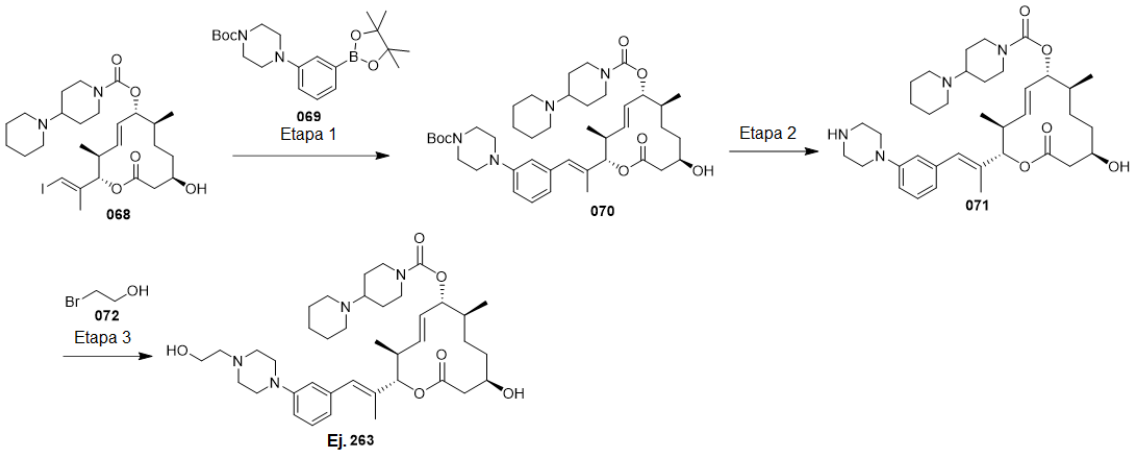
bipiperidina (**066**) (725 mg, 4.306 mmol) y la mezcla se agitó durante 19 h. La mezcla se diluyó con 10:1 de heptano/MTBE, y los productos orgánicos se lavaron múltiples veces con una solución saturada 1:1 de bicarbonato de sodio/NaOH 1 M. A continuación, los productos orgánicos se lavaron con salmuera y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida a través de gel de sílice con gradiente de MeOH/EtOAc para aislar (**067**) (600 mg, 87 %). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 0.88 (d, J=3.76 Hz, 6 H) 1.68 - 1.74 (m, 12 H) 1.78 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 2.03 (m, 1H) 2.18 - 2.42 (m, 12 H) 2.61 (s, 6 H) 3.13 - 3.35 (m, 8 H) 3.47 - 3.62 (m, 2 H) 4.64 - 4.71 (m, 1 H) 5.01 (m, 1 H) 5.60 (t, J=9.72 Hz, 1 H) 5.90 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.15 - 6.33 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H).

**[00376] Etapa 2:** Una solución de bipiperidina (**067**) (600 mg, 0.837 mmol) en 6 ml de metanol se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico hidrato (478 mg, 2.51 mmol) y se agitó durante 2 h. En este punto, se añadió un exceso de trietilamina y se concentró. Se diluyó en acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, y después con salmuera. Los productos orgánicos se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida a través de gel de sílice para dar (**068**) (456 mg, 90 %). LCMS (ESI, m/z), 603.4 [M+H]+. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 0.90 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 0.98 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.12 - 1.30 (m, 2 H) 1.34 - 1.50 (m, 4 H) 1.57 (m, 4 H) 1.74 - 1.85 (m, 6 H) 1.90 (m, 1 H) 1.99 (s, 1 H) 2.35 - 2.54 (m, 6 H) 2.57 - 2.76 (m, 3 H) 3.48 (s, 1 H) 3.71 (dd a, J=6.53, 3.26 Hz, 1 H) 4.16 (d a, J=11.04 Hz, 2 H) 4.83 (t, J=10.04

Hz, 1 H) 5.25 - 5.40 (m, 2 H) 5.47 - 5.55 (m, 1 H) 6.47 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H).

**[00377] Etapa 3:** El Ejemplo 262 se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el Procedimiento 5, sustituyendo dipiperidina (**068**) y 4-(3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina para dar el compuesto del título **Ejemplo 262**. LCMS (ESI, m/z), 656.6 [M+H]+. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 0.99 (m, 6 H) 1.18 - 1.31 (m, 3 H) 1.36 - 1.56 (m, 4 H) 1.59 (s a, 4 H) 1.82 (m, 4H) 1.86 (s, 3H) 1.91 (m, 1 H) 2.41 (m, 1 H) 2.47 – 2.65 (m, 6 H) 2.72 (m, 2H) 3.12 - 3.17 (m, 4 H) 3.37 (s a, 1 H) 3.72 (s a, 1 H) 3.82 - 3.87 (m, 4 H) 4.09 - 4.26 (m, 2 H) 4.86 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.23 - 5.26 (m, 1 H) 5.39 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.58 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.45 - 6.53 (m, 4 H).

**Procedimiento 38.**




**[00378] Etapa 1:** El compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el Procedimiento 5 sustituyendo dipiperidina (**068**) y boronato (**069**) (38.7 mg, 0.10 mmol) para dar dipiperidina (**070**). LCMS (ESI, m/z), 738.5 [M+H]+. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 0.99 (t, J=6.27 Hz, 6 H) 1.15 - 1.36 (m, 2 H) 1.39 - 1.56 (m, 13 H) 1.64 (s a, 4 H) 1.74 - 1.95 (m, 7H) 2.17 (s, 1 H) 2.46 -

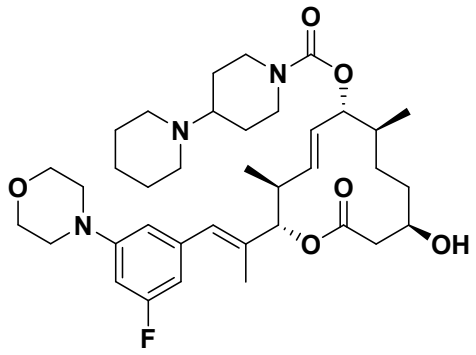
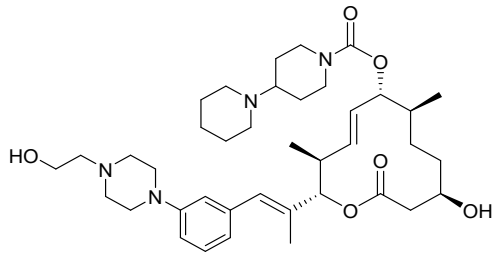
2.66 (m, 8 H) 2.73 (t a, J=12.11 Hz, 2 H) 3.04 - 3.20 (m, 4 H) 3.53 - 3.61 (m, 4 H) 3.72 (s a, 1 H) 4.12 - 4.32 (m, 2 H) 4.87 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.27 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.59 (dd, J=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.55 (s, 1 H) 6.78 - 6.83 (m, 3 H) 7.21 - 7.27 (m, 2 H).

**[00379] Etapa 2.** A una solución agitada de dipiperidina (**070**) (19 mg, 0.026 mmol) (Ejemplo 8, Etapa b) en 7.7 ml de DCM a 0 °C se le añadió TFA (40 ul, 0.516 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. En este punto, la reacción se diluyó en DCM, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida a través de una columna C-18 con un gradiente de acetonitrilo/agua para dar (**071**) (11 mg, 67 %). LCMS (ESI, m/z), 328.9 [(M+Na+H)/2]+.

**[00380] Etapa 3.** A una solución agitada de dipiperidina (**071**) (11 mg, 0.017 mmol) en 0.2 ml de DCM se le añadieron 2-bromoetanol (**072**) (2.45 ul, 0.035 mmol) y trietilamina (9.6 ul, 0.069 mmol). La mezcla se agitó hasta la finalización de la reacción basándose en LC/MS. En este punto, la reacción se diluyó en DCM, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida a través de gel de sílice para dar el compuesto del título **Ejemplo 263** (8.4 mg, 71 %).

**Tabla 23. Caracterización de los Compuestos 262-263**

| **Ej.** | **Estructura y nombre químico IUPAC** | **Caracterización** |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| 262 |  <br>4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | LCMS (ESI, m/z), 656.6 [M+H]+. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 0.99 (m, 6 H) 1.18 - 1.31 (m, 3 H) 1.36 - 1.56 (m, 4 H) 1.59 (s a, 4 H) 1.82 (m, 4H) 1.86 (s, 3H) 1.91 (m, 1 H) 2.41 (m, 1 H) 2.47 - 2.65 (m, 6 H) 2.72 (m, 2H) 3.12 - 3.17 (m, 4 H) 3.37 (s a, 1 H) 3.72 (s a, 1 H) 3.82 - 3.87 (m, 4 H) 4.09 - 4.26 (m, 2 H) 4.86 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.23 - 5.26 (m, 1 H) 5.39 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.58 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.45 - 6.53 (m, 4 H) |
| 263 |  <br>4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]- | LCMS (ESI, m/z), 681.6 [M+H]+. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1.00 (m, 6 H) 1.23 - 1.51 (m, 3 H) 1.52 - 1.61 (m, 2 H) 1.65 (s a, 4 H) 1.70 (s a, 1H) 1.80 - 2.02 (m, 9 H) 2.06 - 2.16 (m, 3 H) 2.47 (dd, J=13.99, 5.33 Hz, 1 H) 2.54 - 2.72 (m, 2 H) 2.76 - 2.90 (m, 4 H) 2.90 - |

| | | |
|---|---|---|
| | 3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] | 3.00 (m, 4 H) 3.06 - 3.23 (m, 4 H) 3.23 - 3.28 (m, 4 H) 3.79 (t a, J=5.52 Hz, 3 H) 4.29 (m, 2 H) 5.15 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.44 - 5.60 (m, 2 H) 6.57 (s, 1 H) 6.80 - 6.93 (m, 3 H) 7.24 (t, J=7.91 Hz, 1 H) |

**MÉTODOS BIOLÓGICOS Y MATERIALES**

***Ensayo de centelleo por proximidad (SPA) con sonda de pladienolida marcada con [$^3$H]***

**[00381]** Se preparó la inmovilización por lotes de anticuerpo anti-SF3B1 (MBL) a perlas de centelleo PVT SPA anti-ratón (PerkinElmer) de la siguiente manera: por cada 2.5 mg de extractos nucleares, se mezclaron 5 µg de anticuerpo anti-SF3B1 y 1.5 mg de perlas en 150 µl de PBS. La mezcla anticuerpo-perlas se incubó durante 30 min a TA y se centrifugó a 18,000 g durante 5 min. Se utilizaron 150 µl de PBS para la resuspensión cada 1.5 mg de mezcla de anticuerpo-perlas. Las perlas se suspendieron y se añadieron a los extractos nucleares preparados. La suspensión se incubó durante 2 horas a 4 °C con mezcla suave. A continuación, las perlas se recogieron mediante centrifugación a 18,000 g durante 5 min y se lavaron dos veces con PBS+Triton X-100 al 0.1 %. Después de una etapa de centrifugación final, cada 1.5 mg de perlas se suspendió con 150 µl de PBS. Los complejos SF3b se probaron para determinar la unión a la sonda de pladienolida marcada con [$^3$H] ([$^3$H]-PB), sintetizada como se ha descrito previamente (Kotake *et al.*, 2007). Se prepararon reacciones de unión de

100 µl con 50 µl de suspensión de perlas y añadiendo concentraciones variables de PB o PB-OH, y después de 30 min de preincubación, se añadió [$^3$H]-PB 2.5 nM. La mezcla se incubó durante 30 min, y las señales de luminiscencia se leyeron usando un contador de placas MicroBeta2 (PerkinElmer). Se usó Prism 6 (Graphpad) para el ajuste de la curva de regresión no lineal de los datos.

***a.***

*b.* ***Preparación de extracto nuclear de HeLa (para el ensayo de modulación de corte y empalme in vitro a continuación)***

c. Se resuspendieron sedimentos de células HeLa S3 en tampón hipotónico (HEPES 10 mM pH 7.9, $MgCl_2$ 1.5 mM, KCl 10 mM, PMSF 0.2 mM y DTT 0.5 mM) y la suspensión se llevó hasta un volumen total de 5 células empaquetadas (PCV). Después de la centrifugación, el sobrenadante se descartó y las células se llevaron hasta 3 PCV con tampón hipotónico y se incubaron en hielo durante 10 minutos. Las células se lisaron usando un homogeneizador Dounce y a continuación se centrifugaron. El sobrenadante se descartó, y el sedimento se resuspendió con 1/2 volumen nuclear empaquetado (PNV) de tampón con bajo contenido de sal (HEPES 20 mM pH 7.9, $MgCl_2$ 1.5 mM, KCl 20 mM, EDTA 0.2 mM, glicerol al 25 %, PMSF 0.2 mM, DTT 0.5 mM), seguido de 1/2 PNV de tampón con alto contenido de sal (igual que el tampón con bajo contenido de sal, excepto que se utilizó KCl 1.4 M). Los núcleos se mezclaron suavemente durante 30 minutos antes de la centrifugación. A continuación, el sobrenadante (extracto nuclear)

se dializó en tampón de almacenamiento (HEPES 20 mM pH 7.9, KCl 100 mM, EDTA 0.2 mM, glicerol al 20 %, PMSF 0.2 mM, DTT 0.5 mM). La concentración de proteína se determinó usando un espectrofotómetro UV-Vis NanoDrop 8000 (ThermoFisher Scientific).

*d.* ***Ensayo de corte y empalme in vitro (IVS)***

**[00382]** Todas las secuencias derivadas de Ad2 (Pellizzoni *et al.*, 1998) se clonaron en el vector pcDNA3.1(+) (Promega) usando sitios de restricción 5' EcoRI y 3' XbaI. Los plásmidos se linealizaron utilizando XbaI y se utilizaron como moldes de ADN en las reacciones de transcripción *in vitro*. El plásmido sin intrón FtzΔi (Luo y Reed, 1999) se linealizó usando EcoRI. Todos los ARN se transcribieron *in vitro* y a continuación se purificaron usando kits MEGAScript T7 (Invitrogen) y MegaClear (Invitrogen), respectivamente. Para las reacciones de corte y empalme usando pre-ARNm variantes de Ad2, se prepararon reacciones de 1 µl usando 8 µg de extractos nucleares preparados a partir de HeLa S3, 2 ng de pre-ARNm, 0.2 ng de FTZΔi y concentraciones variables de cargas útiles ejemplares o DMSO. Después de una preincubación de 15 minutos a 30 °C, se añadió 1 µl de tampón de activación de corte y empalme (ATP 0.5 mM, fosfato de creatina 20 mM, $MgCl_2$ 1.6 mM), y las reacciones se incubaron durante 90 minutos a 30 °C. A continuación, las reacciones se inactivaron con 13 µl de DMSO y se utilizaron 25 nl para RT-qPCR. Las reacciones de RT-qPCR se prepararon utilizando el kit TaqMan RNA-to-$C_T$ de 1 paso (Life Technologies), ARN de reacciones de corte y empalme, conjuntos de cebador-sonda de ARNm Ad2 (directo: ACTCTCTTCCGCATCGCTGT; inverso:

CCGACGGGTTTCCGATCCAA; sonda: CTGTTGGGCTCGCGGTTG) y Ftz (directo: TGGCATCAGATTGCAAAGAC; inverso: ACGCCGGGTGATGTATCTAT; sonda: CGAAACGCACCCGTCAGACG). Se usó Prism 6 (Graphpad) para el ajuste de la curva de regresión no lineal del producto de corte y empalme formado y se normalizó con respecto a la muestra de control (DMSO).

***Líneas celulares***

**[00383]** Se adquirieron Panc 10.05 (CRL-2547), Panc 05.04 (CRL-2557), NCI-H1568 (CRL-5876) y NCI-H1650 (CRL-5883) en la ATCC. Las líneas celulares se mantuvieron en RPMI-1640 (ATCC 30-2001) complementado con suero bovino fetal (FBS) al 10 %. Las líneas Panc se complementaron además con insulina y FBS hasta un 15 % en total.
Panc 10.05 son WT para SF3b, mientras que Panc 05.04 son mutantes SF3b K700E y tienen una sensibilidad diferencial a los moduladores SF3b.

**[00384]** Las células NCI-H1568 expresan un MCL1 alto y experimentan apoptosis tras el tratamiento con el modulador SF3b, mientras que NCI-H1650 no dependen de MCL1 y, por lo tanto, no son sensibles al tratamiento con el modulador SF3b, mostrando solo citostasis pero no letalidad (Aird *et al.*, (2015). Abstract C8: Targeting MCL1-dependent cancers with SF3B splicing modulators. Molecular Cancer Therapeutics. 14. C8-C8. 10.1158/1535-7163.TARG-15-C8.).

***Preparación de compuestos y presentación a las células***

**[00385]** Los compuestos para el ensayo se prepararon como reservas en dimetilsulfóxido (DMSO) al 90 %, se evaluó su pureza mediante LC/MS, y se diluyeron en serie en DMSO utilizando un manipulador de líquidos de bajo volumen (VIAFLO ASSIST y pipeta electrónica de 16 canales VIAFLO

II, 0.5-12.5 µl) en una dilución en serie de medio logaritmo de 11 puntos para crear una fuente de respuesta a la dosis maestra (MDR) utilizada para todas las pruebas.

**[00386]** La transferencia de compuestos desde la placa fuente de MDR a las placas listas para el ensayo celular se realizó directamente mediante transferencia acústica de baja energía (ATS100, EDC Biosystems). Después de la transferencia de compuestos a la placa de ensayo, el intervalo de respuesta a la dosis experimentado por las células fue típicamente de 10 µM - 100 pM (5 log), y la concentración final de DMSO en el ensayo fue del 0.1 %, uniformemente. Cada placa de ensayo estaba autoanclada y contenía controles de vehículo/DMSO negativo, controles de solo medio/positivos y respuestas de dosis de control de efecto letal de bortezomib y estaurosporina. Las placas listas para el ensayo se sellaron con calor y se almacenaron a -20 °C hasta su uso, no más de un mes.

**[00387]** El día del ensayo, las células se recogieron, se diluyeron de 37,500 a 25,000 células por ml, y a continuación se dispensaron 50 µl (750-500 células) en placas listas para el ensayo usando un dispensador de reactivos para líquidos a granel (usando un dispensador de reactivo combinado Multidrop™, Thermo Scientific). Se leyó una placa de tiempo cero (T0) emparejado con DMSO y a continuación todas las demás placas se incubaron a 37 °C con $CO_2$ al 5 % y al 95 % de humedad relativa hasta el final del ensayo. Los ensayos de viabilidad y proliferación celular se realizaron 72 horas después del tratamiento dependiendo del crecimiento celular en el que se habría producido al menos una duplicación.

***Medición de la actividad antiproliferativa de las células tratadas***

**[00388]** La evaluación de la viabilidad y la proliferación se realizó mediante la medición del contenido de ATP celular usando el reactivo de ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante (CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay Technical Bulletin Instructions for Use of Product(s) G7570, G7571, G7572, G7573 Bibliografía N.° TB288, Revisado 3/15), usando un lector de placas de microtitulación (Envision, PE).

**[00389]** Se evaluó la proliferación celular usando la señal de tiempo cero (T0) como control positivo y los pocillos de vehículo dentro de la placa (DMSO) como control negativo. Los datos se convirtieron en porcentaje de inhibición y están en el intervalo de -100 % al 100 % de crecimiento, donde -100 % equivale a una respuesta letal y 100 % equivale a crecimiento máximo o sin inhibición. El crecimiento celular al o casi al 0 % se considera una respuesta estática.

***1. Resultados***

**Tabla 24. Resultados del ensayo biológico**

| Ej. | SPA-ATS MediaG CI50 (nM) SF3B1 (WT) | qPCR-IVS-ATS MediaG CI50 (nM) Ad2.1 | qPCR-IVS-ATS MediaG CI50 (nM) Ad2.2 | Relación Ad2.1/2.2 | CTGlo-ATS MediaG GI50 (nM) 72h PANC0504.1 | CTGlo-ATS Media % de respuesta mín. 72h PANC0504.1 | CTG Me GI5 NCI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 19.803 | 28.938 | 18.709 | 1.547 | 54.801 | -79.550 | 61.2 |
| 2 | 14.700 | 29.282 | 24.750 | 1.183 | 30.291 | -76.626 | 40.6 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 | 1.744 | 18.620 | 10.306 | 1.807 | 2.955 | -87.809 | 2.42 |
| 4 | 3.796 | >25000.000 | 58.659 | 426.192 | 26.904 | -27.423 | 15.4 |
| 5 | 6.607 | 1499.846 | 94.734 | 15.832 | 47.221 | -17.631 | 59.6 |
| 6 | 8.853 | >25000.000 | 75.297 | 332.020 | 15.693 | -88.664 | 29.1 |
| 7 | 2.885 | 1247.783 | 25.138 | 49.637 | 8.957 | -89.436 | 15.1 |
| 8 | | 14172.621 | 42.184 | 335.973 | 19.268 | -94.207 | |
| 9 | 14.917 | 106.832 | 26.999 | 3.957 | 63.852 | -87.085 | 116 |
| 10 | 18.088 | 811.844 | 39.511 | 20.547 | 73.839 | -87.077 | 123 |
| 11 | 9.490 | >25000.000 | 93.381 | 267.720 | 54.219 | -91.789 | 84.3 |
| 12 | 4.879 | 14.745 | 13.542 | 1.089 | 7.551 | -73.954 | 3.63 |
| 13 | 7.427 | 19.311 | 15.877 | 1.216 | 32.728 | -94.040 | 20.8 |
| 14 | 2.717 | 584.420 | 54.679 | 10.688 | 19.581 | -91.489 | 14.0 |
| 15 | 6.330 | 21.602 | 12.286 | 1.758 | 6.231 | -80.816 | 7.58 |
| 16 | 57.019 | 100.255 | 39.239 | 2.555 | 41.517 | -85.810 | 59.1 |
| 17 | 10.673 | 46.759 | 34.009 | 1.375 | 57.794 | -72.749 | 53.4 |
| 18 | 16.748 | 77.450 | 34.312 | 2.257 | 19.945 | -83.683 | 26.0 |
| 19 | 60.256 | 353.840 | 82.303 | 4.299 | 40.549 | -82.122 | 67.4 |
| 20 | 7.757 | 61.280 | 40.259 | 1.522 | 14.578 | -78.467 | 17.6 |
| 21 | 10.335 | 1612.616 | 52.275 | 30.849 | 23.638 | -90.919 | 31.2 |
| 22 | 5.764 | 876.293 | 38.831 | 22.567 | 11.553 | -84.195 | 12.7 |
| 23 | 4.231 | 369.160 | 28.305 | 13.042 | 10.429 | -90.781 | 10.8 |
| 24 | 5.186 | 192.475 | 30.664 | 6.277 | 8.286 | -89.895 | 10.8 |
| 25 | 4.943 | 430.092 | 46.405 | 9.268 | 20.469 | -88.378 | 20.6 |
| 26 | 11.379 | 107.167 | 43.532 | 2.462 | 18.968 | -88.278 | 26.4 |
| 27 | 10.473 | 39.853 | 42.297 | 0.942 | 11.911 | -84.822 | 12.2 |
| 28 | 10.051 | 8.549 | 61.513 | 0.139 | 42.924 | -41.132 | 89.6 |
| 29 | 5.601 | >25000.000 | 90.701 | 275.631 | 34.668 | -90.429 | 53.7 |
| 30 | | 19.063 | 10.990 | 1.734 | 7.020 | -75.997 | 5.89 |
| 31 | 43.243 | 50.141 | 14.624 | 3.429 | 53.037 | -90.716 | 89.3 |
| 32 | 3.243 | 19.498 | 16.198 | 1.204 | 6.528 | -69.289 | 10.0 |
| 33 | 5.583 | 28.419 | 27.607 | 1.029 | 10.030 | -77.334 | 11.9 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 34 | 3.180 | 56.541 | 26.903 | 2.102 | 14.046 | -85.656 | 9.4 |
| 35 | 4.783 | 913.307 | 27.076 | 33.732 | 53.186 | -87.702 | 106 |
| 36 | 3.488 | 236.343 | 32.930 | 7.177 | 19.014 | -84.494 | 25. |
| 37 | 2.267 | 85.797 | 20.173 | 4.253 | 4.612 | -86.134 | 4.7 |
| 38 | 3.095 | 1022.501 | 25.191 | 40.589 | 14.409 | -88.672 | 19. |
| 39 | 25.961 | 63.120 | 31.983 | 1.974 | 50.069 | -89.747 | 45. |
| 40 | 3.984 | 55.865 | 28.124 | 1.986 | 7.751 | -82.881 | 13. |
| 41 | 8.256 | 221.329 | 39.233 | 5.641 | 15.842 | -82.009 | 21. |
| 42 | 2.924 | 330.409 | 12.646 | 26.129 | 4.757 | -86.319 | 6.1 |
| 43 | 11.951 | >25000.000 | 139.415 | 179.321 | 57.498 | -88.777 | 89. |
| 44 | 8.263 | 12765.261 | 86.608 | 147.392 | 41.465 | -92.314 | 67. |
| 45 | 15.877 | 36.326 | 18.285 | 1.987 | 35.719 | -92.006 | 18. |
| 46 | 12.199 | >25000.000 | 114.487 | 218.366 | 40.026 | 0.031 | 78. |
| 47 | | 16947.874 | 79.628 | 212.839 | 78.160 | -87.783 | 66. |
| 48 | 11.279 | >25000.000 | 187.531 | 133.311 | 95.203 | -89.415 | 121 |
| 49 | 3.039 | 16254.945 | 28.331 | 573.757 | 9.015 | -93.022 | 11. |
| 50 | 1.463 | 17856.646 | 60.163 | 296.807 | 28.290 | -82.642 | 43. |
| 51 | 19.740 | >25000.000 | 88.061 | 283.894 | 80.862 | -78.388 | 111 |
| 52 | 8.296 | 39.595 | 45.397 | 0.872 | 13.573 | -76.609 | 23. |
| 53 | 14.104 | 1905.683 | 30.477 | 62.529 | 81.130 | -92.947 | 81. |
| 54 | 4.286 | 12.450 | 15.804 | 0.788 | 8.658 | -94.487 | 7.8 |
| 55 | 2.370 | 19926.430 | 45.284 | 440.028 | 17.209 | -85.478 | 21. |
| 56 | 1.937 | 16.055 | 15.295 | 1.050 | 1.849 | -90.320 | 4.4 |
| 57 | 9.161 | >25000.000 | 228.152 | 109.576 | 49.719 | -71.380 | 41. |
| 58 | 6.544 | 30.122 | 22.020 | 1.368 | 6.969 | -91.132 | 6.9 |
| 59 | 2.750 | 13563.090 | 46.122 | 294.071 | 17.527 | -95.512 | 14. |
| 60 | 2.987 | >25000.000 | 55.461 | 450.767 | 26.744 | -87.159 | 29. |
| 61 | 13.472 | >25000.000 | 114.387 | 218.556 | 41.974 | -93.599 | 46. |
| 62 | 7.865 | 586.891 | 52.933 | 11.088 | 40.541 | -94.536 | 54. |
| 63 | 12.307 | 18789.671 | 52.047 | 361.016 | 41.172 | -96.440 | 39. |
| 64 | 3.081 | 116.017 | 24.425 | 4.750 | 7.959 | -92.050 | 6.4 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 65 | 2.835 | 26.222 | 17.310 | 1.515 | 5.742 | -88.951 | 5.87 |
| 66 | 2.233 | 206.385 | 33.895 | 6.089 | 8.224 | -89.623 | 11.7 |
| 67 | 1.955 | 22.653 | 20.232 | 1.120 | 7.272 | -87.661 | 8.60 |
| 68 | 3.393 | 1866.932 | 35.703 | 52.291 | 11.676 | -93.925 | 12.4 |
| 69 | 3.830 | 36.743 | 20.881 | 1.760 | 7.480 | -86.274 | 4.03 |
| 70 | 1.550 | 17.647 | 16.459 | 1.072 | 5.944 | -83.969 | 3.37 |
| 71 | 3.713 | 29.685 | 18.942 | 1.567 | 11.503 | -68.599 | 6.39 |
| 72 | 4.659 | 35.841 | 13.972 | 2.565 | 5.683 | -75.581 | 4.18 |
| 73 | 2.423 | 13.107 | 13.586 | 0.965 | 6.908 | -79.201 | 5.85 |
| 74 | 4.880 | 34.483 | 20.848 | 1.654 | 13.134 | -64.747 | 4.69 |
| 75 | 2.154 | 18.981 | 15.420 | 1.231 | 3.693 | -81.995 | 3.57 |
| 76 | 4.197 | 21.475 | 17.666 | 1.216 | 5.166 | -90.504 | 3.02 |
| 77 | 1.784 | 16.111 | 13.305 | 1.211 | 3.903 | -86.524 | 1.78 |
| 78 | 1.760 | 24.338 | 13.783 | 1.766 | 7.332 | -93.916 | 2.49 |
| 79 | 2.139 | 17.991 | 12.323 | 1.460 | | | 4.01 |
| 80 | 1.590 | 6.641 | 8.572 | 0.775 | | | 2.68 |
| 81 | 2.591 | 9.069 | 4.952 | 1.831 | | | 2.17 |
| 82 | 3.795 | 68.613 | 28.180 | 2.435 | 8.738 | -88.044 | 12.2 |
| 83 | 4.567 | 159.090 | 49.023 | 3.245 | 15.634 | -94.723 | 17.2 |
| 84 | 2.749 | 29.576 | 22.131 | 1.336 | 5.608 | -89.010 | 4.29 |
| 85 | 4.735 | 21.984 | 27.018 | 0.814 | 8.418 | -90.914 | 14.1 |
| 86 | 12.173 | 929.495 | 89.619 | 10.372 | 34.772 | -93.814 | 32.4 |
| 87 | 4.984 | 62.738 | 26.981 | 2.325 | 4.193 | -79.550 | 3.67 |
| 88 | 1.021 | >25000.000 | 154.434 | 161.881 | 86.265 | -5.029 | 156 |
| 89 | 3.246 | 24720.040 | 95.397 | 259.128 | 109.364 | -16.694 | 218 |
| 90 | | >25000.000 | 168.183 | 148.647 | 141.083 | -12.315 | 106 |
| 91 | 6.036 | 14.666 | 18.860 | 0.778 | 4.639 | -90.776 | 6.85 |
| 92 | 80.020 | >25000.000 | 664.298 | 37.634 | 433.353 | -37.359 | 401 |
| 93 | 24.701 | 219.281 | 41.634 | 5.267 | 108.516 | -97.726 | 73.7 |
| 94 | 7.481 | 5565.342 | 37.521 | 148.326 | 30.367 | -94.671 | 35.5 |
| 95 | 2.317 | 10.347 | 10.014 | 1.033 | 2.586 | -93.120 | 2.51 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 96 | 2.405 | >25000.000 | 108.152 | 231.155 | 167.999 | -14.554 | 304 |
| 97 | 240.267 | >25000.000 | 2894.085 | 8.638 | 9144.823 | 46.987 | 436 |
| 98 | 3.447 | 159.084 | 35.908 | 4.430 | 10.333 | -87.759 | 11. |
| 99 | 4.138 | >25000.000 | 156.062 | 160.193 | 77.983 | -69.788 | 93. |
| 100 | 1.131 | 32.113 | 10.860 | 2.957 | 2.888 | -91.579 | 3.6 |
| 101 | 1.097 | 1809.361 | 4.130 | 438.113 | 9.778 | -94.474 | 7.6 |
| 102 | 29.757 | >25000.000 | 506.758 | 49.333 | 3023.428 | 24.371 | 490 |
| 103 | 258.210 | >25000.000 | 4256.594 | 5.873 | >10000.000 | 80.958 | >10 |
| 104 | 2.104 | 31.908 | 13.892 | 2.297 | 4.579 | -86.795 | 5.1 |
| 105 | 2.867 | 68.782 | 21.791 | 3.156 | 5.852 | -90.949 | 6.9 |
| 106 | 145.787 | 21316.281 | 555.636 | 38.364 | 1946.074 | 25.144 | 902 |
| 107 | 8.762 | 189.979 | 25.441 | 7.467 | 8.464 | -83.679 | 7.2 |
| 108 | 2.031 | 16.802 | 14.335 | 1.172 | 3.313 | -82.618 | 2.4 |
| 109 | 2.847 | 26.481 | 13.998 | 1.892 | 3.546 | -84.673 | 2.0 |
| 110 | 42.069 | 141.880 | 63.236 | 2.244 | 41.768 | -74.667 | 40. |
| 111 | 27.997 | 69.785 | 27.292 | 2.557 | 13.896 | -71.803 | 12. |
| 112 | 12.794 | 36.638 | 24.108 | 1.520 | 8.289 | -80.066 | 6.2 |
| 113 | 8.195 | 29.264 | 18.814 | 1.555 | 48.965 | -80.966 | 41. |
| 114 | 18.232 | 103.149 | 39.101 | 2.638 | 12.323 | -82.856 | 9.3 |
| 115 | 144.378 | 335.063 | 233.242 | 1.437 | 85.228 | -97.417 | 88. |
| 116 | 4.448 | 24.986 | 19.171 | 1.303 | 2.203 | -76.511 | 1.5 |
| 117 | 9.759 | >25000.000 | 69.572 | 359.342 | 50.241 | -95.049 | 79. |
| 118 | 3.756 | 21.956 | 19.869 | 1.105 | 4.547 | -79.169 | 3.0 |
| 119 | 11.656 | 31.021 | 21.652 | 1.433 | 8.431 | -75.344 | 8.8 |
| 120 | 3.971 | 25.336 | 26.526 | 0.955 | 9.424 | -78.098 | 11. |
| 121 | 2.994 | 25.480 | 21.964 | 1.160 | 3.729 | -88.956 | 2.6 |
| 122 | 5.505 | 18.838 | 14.314 | 1.316 | 2.097 | -70.057 | 1.9 |
| 123 | 1.697 | 16.462 | 13.079 | 1.259 | 2.753 | -71.328 | 2.2 |
| 124 | 3.444 | 12.855 | 9.437 | 1.362 | 5.982 | -86.148 | 3.2 |
| 125 | 5.058 | 17.638 | 14.945 | 1.180 | 6.759 | -83.226 | 4.5 |
| 126 | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 127 | 19.133 | >25000.000 | 452.324 | 55.270 | 1071.042 | 11.995 | 835 |
| 128 | 8.763 | 3350.427 | 18.070 | 185.417 | 44.222 | -96.227 | 25.7 |
| 129 | 4.376 | 31.998 | 15.613 | 2.049 | 11.278 | -94.183 | 4.7 |
| 130 | 37.142 | 43.909 | 30.032 | 1.462 | 18.296 | -93.452 | 11.9 |
| 131 | 4.040 | 356.631 | 45.767 | 7.792 | 27.067 | -94.995 | 19.2 |
| 132 | 4.913 | 34.109 | 12.752 | 2.675 | 13.574 | -94.673 | 11.5 |
| 133 | 6.986 | 1671.083 | 92.470 | 18.072 | 25.554 | -94.957 | 17.7 |
| 134 | 2.055 | 26.469 | 13.270 | 1.995 | 4.113 | -92.570 | 3.92 |
| 135 | 3.672 | 14.929 | 14.858 | 1.005 | 2.463 | -90.575 | 2.41 |
| 136 | 8.107 | 8.637 | 14.479 | 0.597 | | | 7.1 |
| 137 | 1.209 | 27.636 | 12.146 | 2.275 | 1.615 | -86.584 | 1.1 |
| 138 | 8.696 | >25000.000 | 57.468 | 435.028 | 120.328 | -85.916 | 70.3 |
| 139 | 4.318 | >25000.000 | 93.194 | 268.259 | 240.142 | -21.195 | 142 |
| 140 | 1.728 | 11.563 | 11.755 | 0.984 | 1.631 | -80.398 | 1.25 |
| 141 | 12.956 | >25000.000 | 61.283 | 407.944 | 72.446 | -94.865 | 48.7 |
| 142 | 1.348 | 12.904 | 6.986 | 1.847 | | | 2.18 |
| 143 | 3.200 | 19.245 | 17.177 | 1.120 | 3.675 | -87.719 | 1.75 |
| 144 | 12.945 | 22.998 | 17.838 | 1.289 | | | 4.1 |
| 145 | 69.448 | 688.137 | 38.070 | 18.076 | | | 24.9 |
| 146 | 22.736 | 11.142 | 12.673 | 0.879 | | | 2.79 |
| 147 | 7.302 | 9.573 | 7.431 | 1.288 | | | 1.5 |
| 148 | 2.243 | 12.371 | 3.566 | 3.469 | | | 1.42 |
| 149 | 1.863 | 9.132 | 8.715 | 1.048 | | | 1.6 |
| 150 | 1.316 | 8.579 | 10.968 | 0.782 | | | 2.18 |
| 151 | 3.409 | 17.913 | 11.423 | 1.568 | | | 2.2 |
| 152 | 3.835 | 16.214 | 8.392 | 1.932 | | | 1.51 |
| 153 | 4.830 | 14.527 | 14.848 | 0.978 | | | 2.3 |
| 154 | 3.752 | 20.021 | 8.724 | 2.295 | | | 1.85 |
| 155 | 2.214 | 8.445 | 5.877 | 1.437 | | | 1.9 |
| 156 | 3.949 | 8.369 | 7.912 | 1.058 | | | 1.2 |
| 157 | 2.266 | 8.466 | 7.491 | 1.130 | | | 1.28 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 158 | 13.917 | 18.895 | 18.193 | 1.039 | | | 6.5 |
| 159 | 1.839 | 88.302 | 10.196 | 8.660 | | | 3.4 |
| 160 | 1.648 | 4.681 | 4.688 | 0.999 | 1.147 | -82.399 | 0.8 |
| 161 | 2.507 | 8.501 | 6.311 | 1.347 | | | 0.7 |
| 162 | 1.077 | 9.290 | 7.400 | 1.255 | | | 1.4 |
| 163 | | | | | | | |
| 164 | 3.594 | 20.692 | 27.869 | 0.742 | | | 1.5 |
| 165 | 18.724 | 29.539 | 15.222 | 1.941 | | | 10. |
| 166 | 23.795 | 1509.545 | 48.288 | 31.261 | | | 17. |
| 167 | 3.189 | >25000.000 | 46.455 | 538.154 | 34.052 | -85.316 | 52. |
| 168 | 3.049 | 27.565 | 16.451 | 1.676 | 10.386 | -86.930 | 5.9 |
| 169 | 1.429 | 96.624 | 19.836 | 4.871 | 8.899 | -90.232 | 8.2 |
| 170 | 4.926 | 10988.155 | 30.980 | 354.686 | 23.187 | -96.570 | 25. |
| 171 | 1.509 | 18827.426 | 42.614 | 441.815 | 23.552 | -92.998 | 19. |
| 172 | 5.584 | 22.596 | 15.368 | 1.470 | 17.920 | -88.455 | 8.7 |
| 173 | 20.954 | 88.062 | 28.433 | 3.097 | | | 15. |
| 174 | 3.144 | 13.142 | 10.739 | 1.224 | 6.035 | -80.529 | 3.8 |
| 175 | 5.827 | 9.503 | 8.125 | 1.170 | | | 9.4 |
| 176 | 38.494 | 49.735 | 31.244 | 1.592 | | | 19. |
| 177 | 2.380 | 18.243 | 10.348 | 1.763 | | | 3.6 |
| 178 | 2.159 | 20.409 | 4.309 | 4.736 | | | 6.8 |
| 179 | 6.147 | 31.411 | 14.211 | 2.210 | | | 8.6 |
| 180 | 42.275 | 29.896 | 24.606 | 1.215 | | | 14. |
| 181 | 8.204 | 19.659 | 19.152 | 1.026 | | | 9.7 |
| 182 | 86.414 | 207.933 | 40.096 | 5.186 | | | 23. |
| 183 | 66.316 | 713.164 | 20.288 | 35.151 | | | 53. |
| 184 | 14.417 | 18.135 | 11.589 | 1.565 | | | 59. |
| 185 | 186.395 | 542.957 | 46.594 | 11.653 | | | 114 |
| 186 | 12.625 | 41.845 | 17.450 | 2.398 | | | 14. |
| 187 | 43.164 | 157.172 | 59.645 | 2.635 | | | 65. |
| 188 | 2.610 | 7.414 | 5.626 | 1.318 | | | 2.7 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 189 | 6.800 | 16.928 | 10.256 | 1.651 | | | 9.5 |
| 190 | 6.547 | 33.521 | 15.729 | 2.131 | | | 19. |
| 191 | 3.472 | 11.620 | 7.474 | 1.555 | | | 6.3 |
| 192 | 3.846 | 14.134 | 10.277 | 1.375 | | | 7.4 |
| 193 | 126.764 | 47.796 | 19.577 | 2.441 | | | 17. |
| 194 | 10.679 | 30.128 | 25.852 | 1.165 | | | 6.7 |
| 195 | 69.302 | 91.936 | 58.257 | 1.578 | | | 6.5 |
| 196 | 13.226 | 29.980 | 19.611 | 1.529 | | | 1.8 |
| 197 | 2.665 | 98.532 | 22.818 | 4.318 | 3.526 | -91.100 | 4.6 |
| 198 | 7.815 | 2386.120 | 43.208 | 55.224 | 21.688 | -96.773 | 15. |
| 199 | 8.992 | 1822.689 | 47.173 | 38.638 | 33.778 | -95.445 | 22. |
| 200 | 8.028 | 8049.493 | 27.048 | 297.600 | 17.434 | -94.085 | 24. |
| 201 | 5.641 | 619.579 | 17.460 | 35.485 | 40.947 | -91.697 | 27. |
| 202 | 14.089 | 4467.112 | 25.183 | 177.387 | 24.666 | -93.824 | 29. |
| 203 | 10.093 | 14444.856 | 69.732 | 207.149 | 44.957 | -94.627 | 47. |
| 204 | 23.530 | >25000.000 | 113.702 | 219.873 | 81.984 | -94.081 | 81. |
| 205 | 16.221 | >25000.000 | 107.697 | 232.132 | 70.845 | -91.576 | 85. |
| 206 | 1.813 | >25000.000 | 112.801 | 221.630 | 62.322 | -83.659 | 72. |
| 207 | 3.456 | 22.522 | 15.523 | 1.451 | 15.083 | -92.266 | 16. |
| 208 | 1.770 | 1378.136 | 25.142 | 54.813 | 9.265 | -94.342 | 11. |
| 209 | 4.781 | 3132.451 | 30.034 | 104.297 | 16.373 | -93.368 | 12. |
| 210 | 4.353 | 10999.791 | 32.727 | 336.112 | 27.842 | -96.896 | 17. |
| 211 | 11.856 | 651.389 | 83.449 | 7.806 | 47.630 | -91.820 | 60. |
| 212 | 8.790 | >25000.000 | 93.796 | 266.536 | 60.172 | -59.089 | 128 |
| 213 | 3.227 | 9.836 | 7.955 | 1.236 | 3.196 | -85.603 | 6.0 |
| 214 | 2.297 | 3924.472 | 19.217 | 204.217 | 3.290 | -91.986 | 6.3 |
| 215 | 6.829 | 20476.683 | 50.708 | 403.817 | 20.031 | -81.853 | 25. |
| 216 | 3.325 | 11066.674 | 35.740 | 309.648 | 29.022 | -85.005 | 47. |
| 217 | 3.180 | 18.360 | 16.585 | 1.107 | 14.978 | -91.288 | 13. |
| 218 | 2.795 | 30.466 | 5.616 | 5.425 | | | 6.1 |
| 219 | 7.958 | >25000.000 | 71.481 | 349.744 | 24.575 | -91.460 | 42. |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 220 | 3.174 | 19.337 | 14.390 | 1.344 | 4.362 | -90.506 | 2.01 |
| 221 | 9.334 | 9.597 | 4.864 | 1.973 | | | 11.4 |
| 222 | 23.560 | 115.933 | 53.192 | 2.179 | | | 69.4 |
| 223 | 15.882 | 93.895 | 6.961 | 13.488 | | | 33.0 |
| 224 | 3.139 | 41.136 | 5.884 | 6.991 | | | 16.4 |
| 225 | 18.247 | 7.559 | 22.404 | 0.337 | | | 10.9 |
| 226 | 1.171 | 8.742 | 101.817 | 0.086 | | | 34.0 |
| 227 | 3.250 | 5.848 | 10.285 | 0.569 | | | 2.30 |
| 228 | 3.965 | 6.310 | 5.330 | 1.184 | | | 3.28 |
| 229 | 17.110 | 329.387 | 12.200 | 27.000 | | | 13.3 |
| 230 | 12.876 | 11.748 | 10.902 | 1.078 | | | 15.8 |
| 231 | 26.032 | 512.816 | 5.284 | 97.051 | | | 22.0 |
| 232 | 5.015 | 15.326 | 9.504 | 1.613 | | | 4.67 |
| 233 | 2.458 | 5.872 | 6.047 | 0.971 | | | 1.98 |
| 234 | 3.163 | 13.069 | 16.472 | 0.793 | | | 5.20 |
| 235 | 5.564 | 16.010 | 15.144 | 1.057 | 1.937 | -84.459 | 2.34 |
| 236 | 84.028 | 49.935 | 56.184 | 0.889 | | | 9.92 |
| 237 | 8.375 | 18.550 | 9.327 | 1.989 | | | 12.0 |
| 238 | 18.054 | 32.210 | 68.149 | 0.473 | | | 5.78 |
| 239 | 149.765 | 103.261 | 47.999 | 2.151 | | | 63.4 |
| 240 | | | | | | | |
| 241 | 20.455 | >25000.000 | 130.264 | 191.917 | 120.417 | -88.873 | 225 |
| 242 | 15.329 | 7146.158 | 62.113 | 115.051 | 68.920 | -92.786 | 180 |
| 243 | 3.592 | 98.426 | 38.548 | 2.553 | 10.379 | -92.290 | 10.5 |
| 244 | 3.376 | 3581.722 | 38.506 | 93.018 | 27.607 | -95.630 | 20.1 |
| 245 | 17.436 | 8875.216 | 64.831 | 136.897 | 112.774 | -95.548 | 62.2 |
| 246 | 5.802 | 279.340 | 36.136 | 7.730 | 16.490 | -95.467 | 12.1 |
| 247 | 14.431 | 50.833 | 34.641 | 1.467 | 40.535 | -77.509 | 31.3 |
| 248 | 6.624 | >25000.000 | 76.389 | 327.274 | 75.840 | -92.622 | 97.0 |
| 249 | 5.164 | 6351.906 | 33.622 | 188.921 | 13.815 | -93.297 | 14.5 |
| 250 | 3.626 | 2185.864 | 44.144 | 49.517 | 23.101 | -94.381 | 15.5 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 251 | 52.399 | 49.653 | 28.136 | 1.765 | | | 13.3 |
| 252 | 21.819 | 22.624 | 27.410 | 0.825 | | | 10.2 |
| 253 | 1.924 | 10.022 | 8.586 | 1.167 | 12.915 | -80.763 | 2.42 |
| 254 | 5.123 | 22048.355 | 52.240 | 422.058 | 29.045 | -77.065 | 23.7 |
| 255 | 7.321 | >25000.000 | 89.728 | 278.618 | 65.836 | -61.401 | 67.6 |
| 256 | 15.609 | >25000.000 | 112.177 | 222.862 | 43.369 | -88.839 | 60.8 |
| 257 | 5.745 | >25000.000 | 116.875 | 213.903 | 71.477 | -75.412 | 265 |
| 258 | 11.739 | >25000.000 | 73.832 | 338.606 | 28.684 | -65.918 | 29.7 |
| 259 | | >25000.000 | 83.063 | 300.977 | 31.491 | -86.489 | 133 |
| 260 | 0.196 | >25000.000 | 99.444 | 251.398 | 39.499 | -47.734 | 42.2 |
| 261 | | 23290.387 | 76.557 | 304.222 | 32.328 | -89.906 | 57.5 |
| 262 | 5.655 | 4102.465 | 51.625 | 79.467 | 29.341 | -91.709 | 41.6 |
| 263 | 37.684 | 93.581 | 25.451 | 3.677 | 64.532 | -88.783 | 102 |
| 264 | 35.694 | 33.402 | 72.404 | 0.461 | | | 143 |
| 265 | 5.3 | >25000.000 | 71.6 | 349.0 | 36.7 | 25.1 | 47.5 |

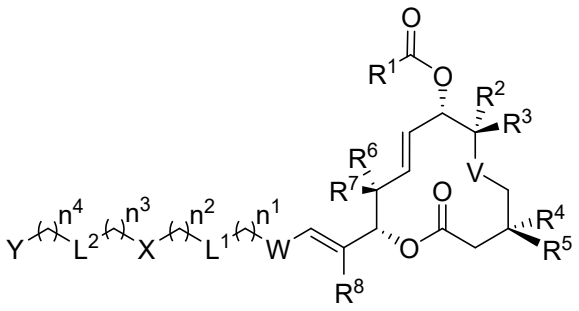
***Administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos***

**[00390]** Se implantan por vía subcutánea células de cáncer de colon CT26 ($0.25 \times 10^6$; ATCC Cat. N.º CRL-2638) en el costado derecho de ratones Balb/c hembra de ocho semanas (Envigo) en 100 µl de Matrigel que carece de PVS. Se permite que los tumores CT26 crezcan hasta un promedio de ~100 $mm^3$ antes de que los animales se incluyan en el estudio de eficacia. Cada grupo de tratamiento contiene 12 ratones. Los ratones se tratan con al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, un anticuerpo anti-CTLA4, o una combinación de los mismos, en diversas dosis y a través de

diversas vías de administración. El al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (incluyendo las Fórmulas IIa-e, IIIa, IVa y Va) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se formula en una composición que contiene el 5 % de etanol y el 95 % de solución de metilcelulosa (0,5 % de metilcelulosa). El anticuerpo anti-CTLA4 se formula en PBS a pH 7. Los tumores se miden 3 veces por semana durante hasta 19 días. Los volúmenes tumorales se calculan usando la fórmula elipsoide: **Volumen tumoral = (longitud × anchura$^2$)/2.**

**Otras realizaciones:**

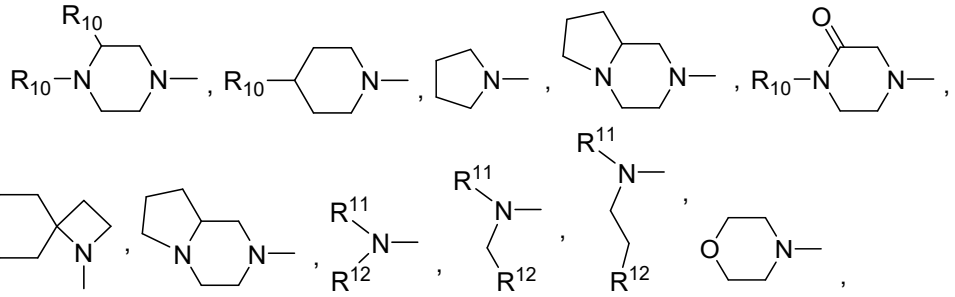
Realización 1. Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I:



I

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

$R^1$ se elige entre:



cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos cicloalquilo $C_3$-$C_8$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos dimetilamino, y grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$;

$R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, y $R^7$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos -O-$R^{10}$, y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$R^8$, $R^9$, y $R^{13}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$R^{10}$ se elige entre hidrógeno, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos aminoalquilo $C_1$-$C_6$, grupos alquilamino $C_1$-$C_6$, grupos de ácido alquil $C_1$-$C_6$ carboxílico, grupos cicloalquilo $C_3$-$C_8$, grupos bencilo, grupos heterociclilo $C_3$-$C_8$, grupos -$CH_2$-heterociclilo $C_3$-$C_8$, grupos -C(O)-heterociclilo $C_3$-$C_8$, grupos acilo, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, $-CD_3$, y grupos $-C(O)-NR^{11}R^{12}$;

$R^{11}$ y $R^{12}$ se eligen independientemente entre hidrógeno, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos aminoalquilo $C_1$-$C_6$, grupos alquilamino $C_1$-$C_6$, grupos cicloalquilo $C_3$-$C_8$, y grupos heterociclilo $C_3$-$C_8$;

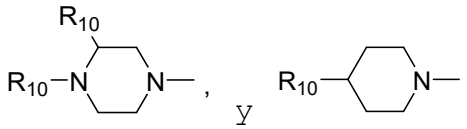
V se elige entre $-CH_2-$ y $-N(R^9)-$;

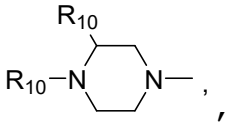
W se elige entre carbociclos de 3 a 8 miembros y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$;

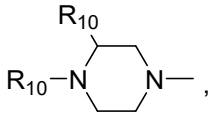
X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace, hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos $-SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^1$ y $L^2$ se eligen cada uno independientemente entre un enlace, –O–, –C(O)–, –C(O)O–, –N($R^{13}$)–C(O)–, –C(O)–N($R^{13}$)–, –N($R^{13}$)–S($O_2$)–, –S($O_2$)–N($R^{13}$)–, –S($O_2$)–, y –N($R^{13}$)–; y

cada n se elige independientemente de 0 a 4.

Realización 2. El compuesto de la realización 1, donde $R^1$ se elige entre  , y , cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos entre halógenos y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

Realización 3. El compuesto de la realización 1 o la realización 2, donde $R^1$ se elige entre  , que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos entre grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

Realización 4. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-3, donde $R^1$ se elige entre  , sin sustituir.

Realización 5. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-4, donde $R^2$ es metilo y $R^3$ es hidrógeno.

Realización 6. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-5, donde $R^4$ es hidrógeno, y $R^5$ es hidroxilo.

Realización 7. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-6, donde $R^6$ es hidrógeno y $R^7$ es metilo.

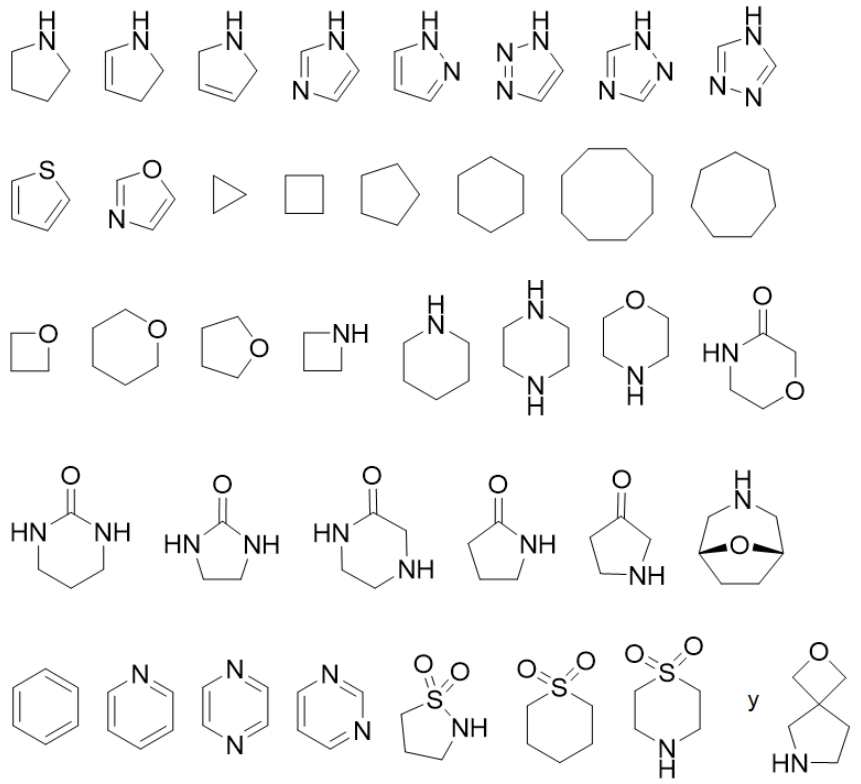
Realización 8. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-7, donde $R^8$ es metilo.

Realización 9. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-8, donde V es –$CH_2$–.

Realización 10. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-9, donde W se elige entre un anillo de benceno, anillo de piridina, anillo de bencimidazol, anillo de benzotriazol, anillo de indazol, anillo de 1,2,3,6-tetrahidropiridina, y anillo de imidazopiridina, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$.

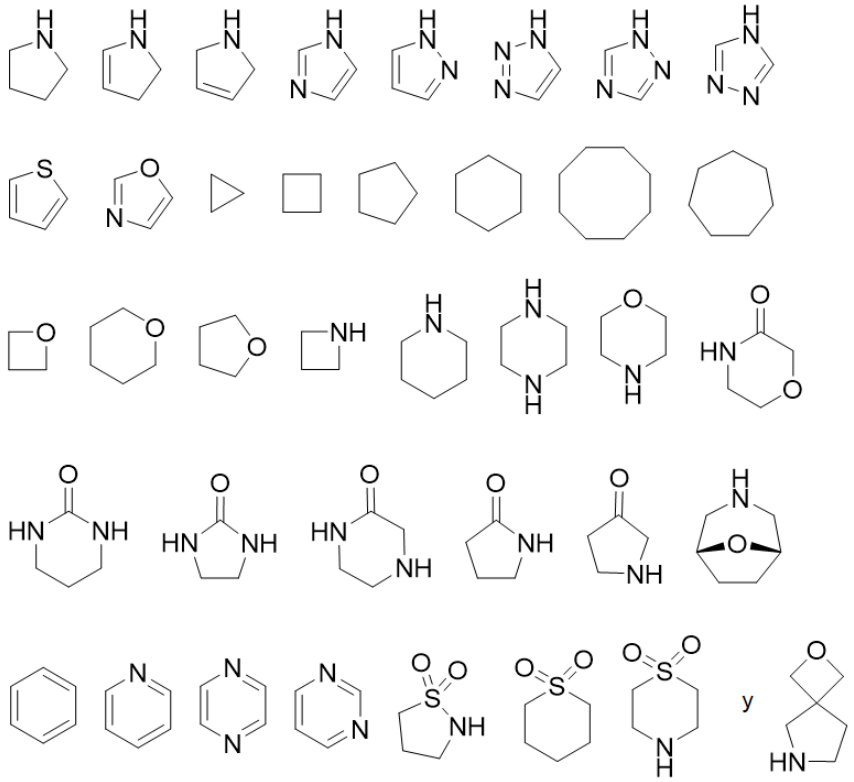
Realización 11. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-10, donde W es un anillo de benceno, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos elegidos entre halógenos y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

Realización 12. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-11, donde X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace,



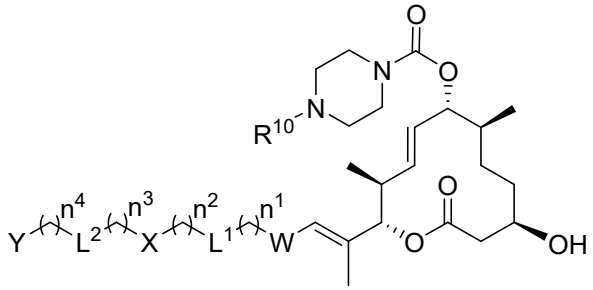

, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

Realización 13. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-11, donde Y es hidrógeno, y X se elige



entre: , cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

Realización 14. Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula IIa:



IIa

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

$R^{10}$ se elige entre hidrógeno y metilo;

W se elige entre carbociclos de 3 a 8 miembros y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$;

X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace, hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos $-SO_2-$ alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^1$ y $L^2$ se eligen cada uno independientemente entre un enlace, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-N(R^{13})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{13})-$, $-N(R^{13})-S(O_2)-$, $-S(O_2)-N(R^{13})-$, $-S(O_2)-$, y $-N(R^{13})-$, donde $R^{13}$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$; y

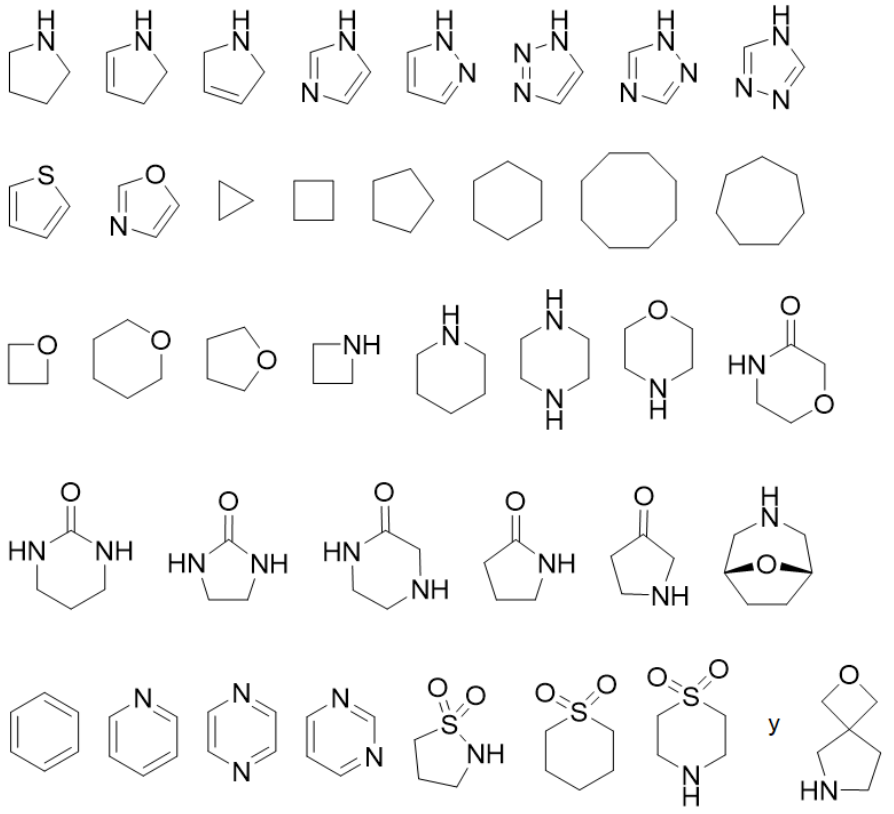
cada n se elige independientemente de 0 a 4.

Realización 15. El compuesto de la realización 14, donde W se elige entre un anillo de benceno, anillo de piridina, anillo de bencimidazol, anillo de benzotriazol, anillo de indazol, anillo de 1,2,3,6-tetrahidropiridina, y anillo de imidazopiridina, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos

alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$

Realización 16. El compuesto de la realización 14 o la realización 15, donde W es un anillo de benceno, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos elegidos entre halógenos y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

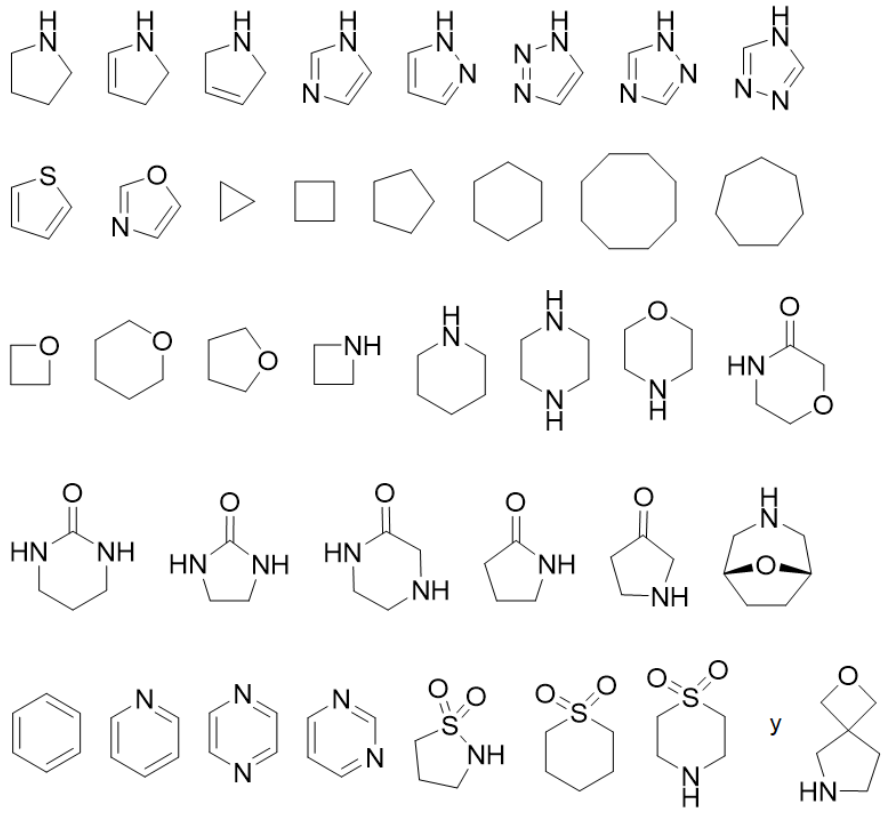
Realización 17. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 14-16, donde X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace,




, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos $-SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se

eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

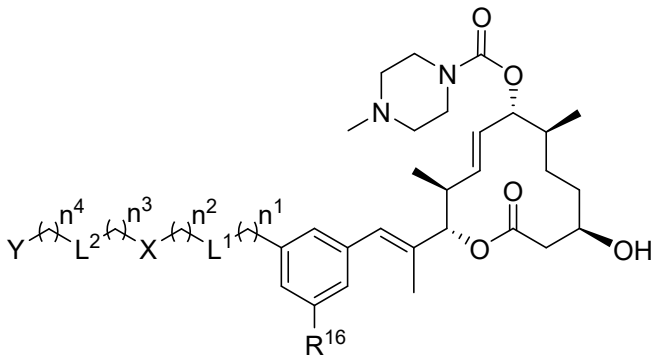
Realización 18. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 14-17, donde Y es hidrógeno, y X se elige entre:



, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos $-SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

Realización 19. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 14-17, donde Y es hidrógeno y X es un enlace.

Realización 20. Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula IIb:



IIb

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

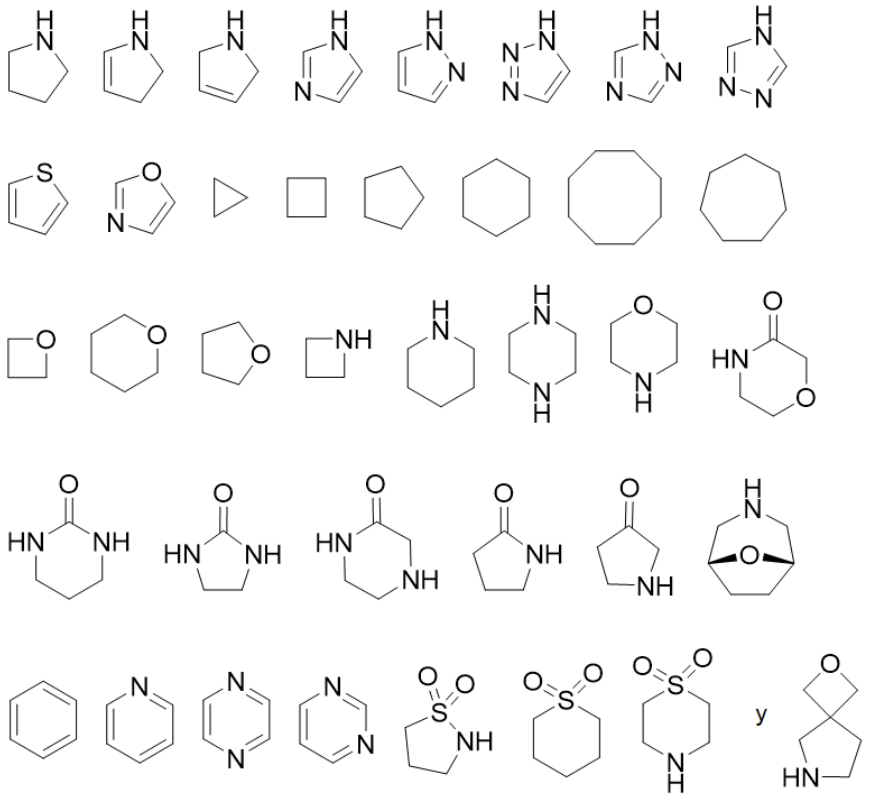
$R^{16}$ se elige entre hidrógeno y flúor;

X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace, hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^1$ y $L^2$ se eligen cada uno independientemente entre un enlace, –O-, –C(O)-, –C(O)O-, -N($R^{13}$)-C(O)-, -C(O)-N($R^{13}$)-, -N($R^{13}$)-S($O_2$)-, -S($O_2$)-N($R^{13}$)-, -S($O_2$)-, y -N($R^{13}$)-, donde $R^{13}$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$; y

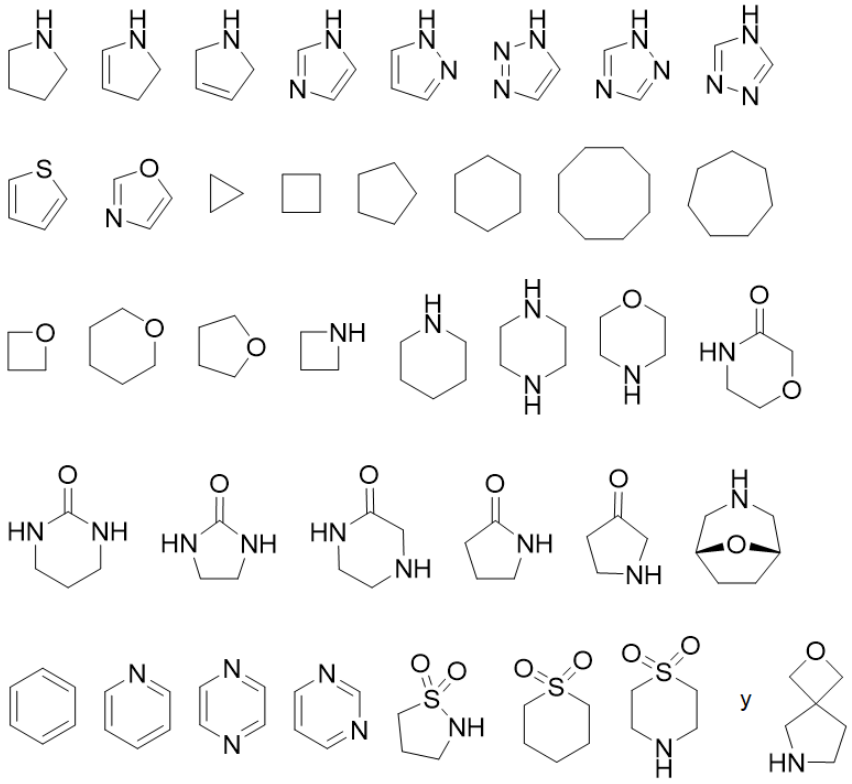
cada n se elige independientemente de 0 a 4.

Realización 21. El compuesto de la realización 20, donde X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace,



, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

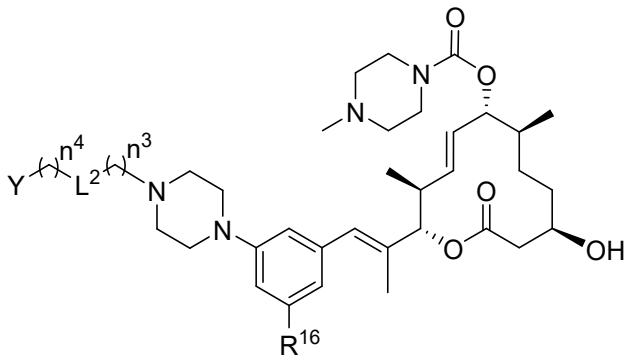
Realización 22. El compuesto de la realización 20 o la realización 21, donde Y es hidrógeno, y X se elige

entre:  , cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

Realización 23. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 20-22, donde Y es hidrógeno y X es un enlace.

Realización 24. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 20-23, donde $R^{16}$ es flúor.

Realización 25. Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula IIc:



IIc

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

$R^{16}$ se elige entre hidrógeno y flúor;

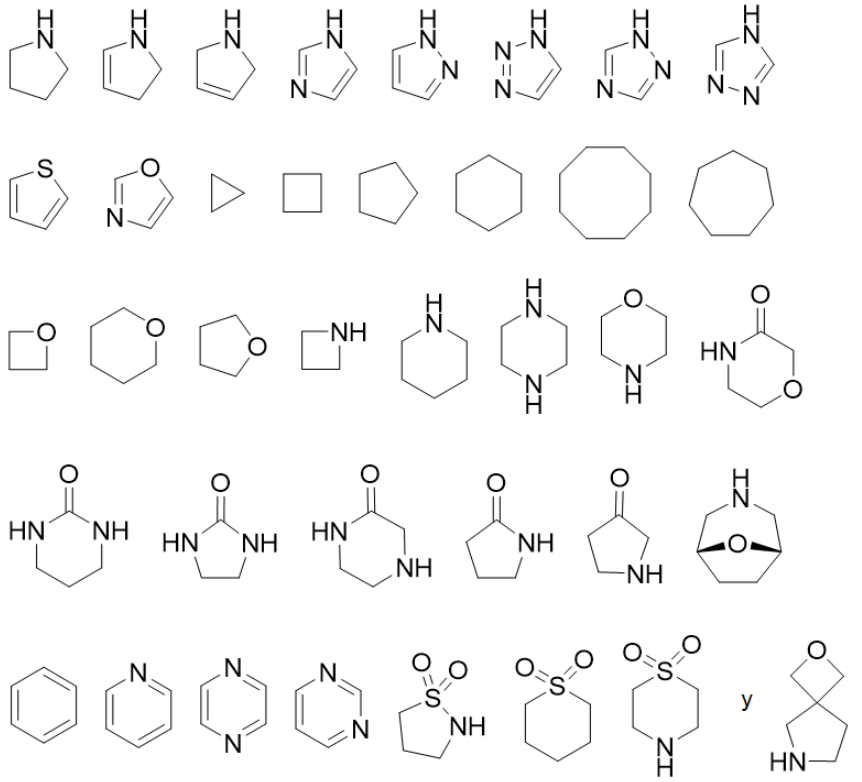
Y se elige entre hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^2$ se elige entre un enlace, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -$N(R^{13})$-C(O)-, -C(O)-$N(R^{13})$-, -$N(R^{13})$-$S(O_2)$-, -$S(O_2)$-$N(R^{13})$-, -$S(O_2)$-, y -$N(R^{13})$-, donde $R^{13}$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$n^3$ es 0; y

$n^4$ se elige entre 0 a 4.

Realización 26. El compuesto de la realización 25, donde Y se elige entre hidrógeno,

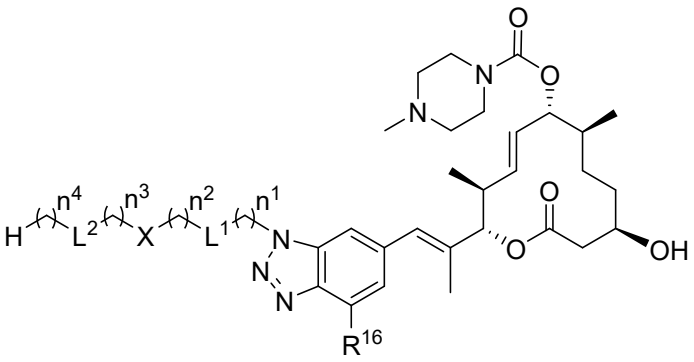


, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

Realización 27. El compuesto de la realización 25 o la realización 26, donde $L^2$ es un enlace.

Realización 28. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 25-27, donde $R^{16}$ es flúor.

Realización 29. Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula IId:



IId

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

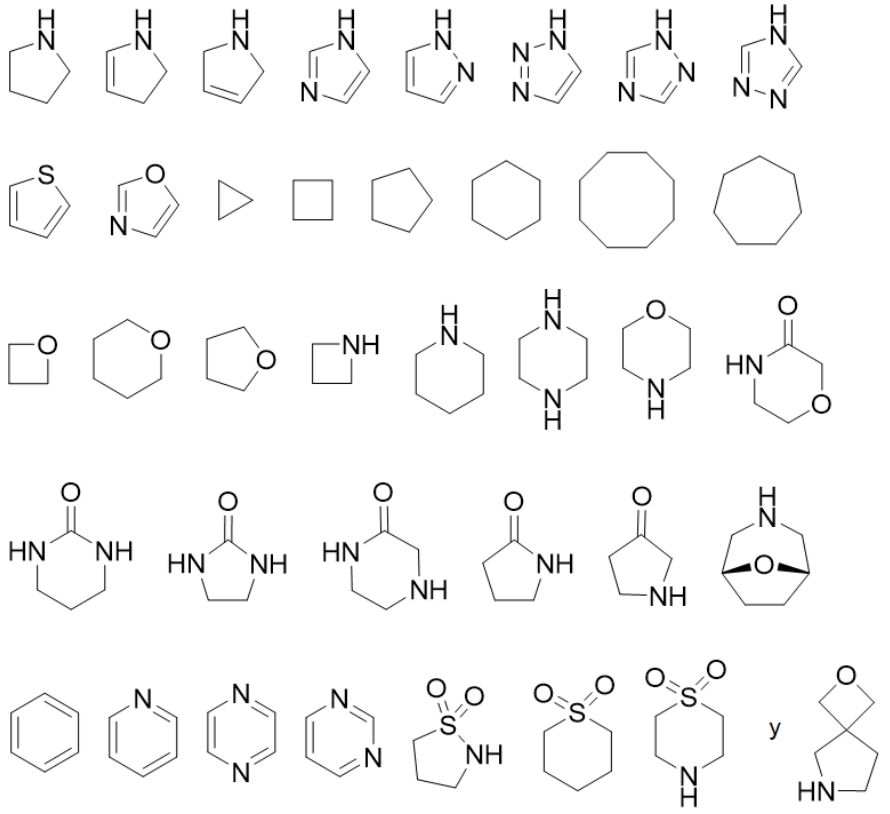
$R^{16}$ se elige entre hidrógeno y flúor;

X se elige entre hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^1$ y $L^2$ se eligen independientemente entre un enlace, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, $-N(R^{13})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{13})-$, $-N(R^{13})-S(O_2)-$, $-S(O_2)-N(R^{13})-$, $-S(O_2)-$, y $-N(R^{13})-$, donde $R^{13}$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$; y

cada n se elige independientemente de 0 a 4.

Realización 30. El compuesto de la realización 29, donde X se elige entre un enlace,

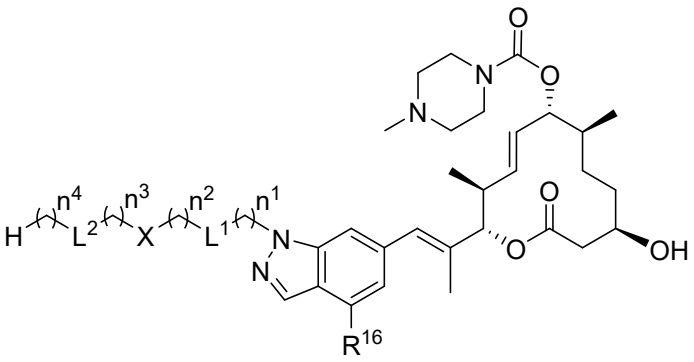


, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

Realización 31. El compuesto de la realización 29 o la realización 30, donde X, $L^1$, y $L^2$ son cada uno un enlace.

Realización 32. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 25-27, donde $R^{16}$ es flúor.

Realización 33. Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula IIe:



IIe

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

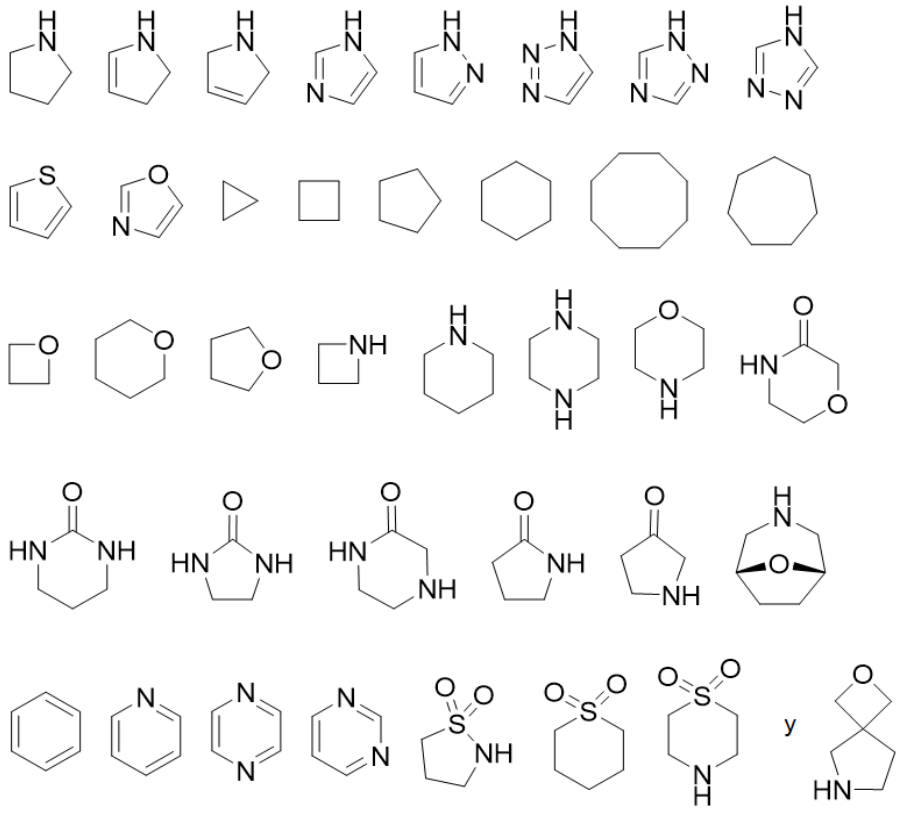
$R^{16}$ se elige entre hidrógeno y flúor;

X se elige independientemente entre hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos –$NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^1$ y $L^2$ se eligen cada uno independientemente entre un enlace, –O-, –C(O)-, –C(O)O-, -N($R^{13}$)-C(O)-, -C(O)-N($R^{13}$)-, -N($R^{13}$)-S($O_2$)-, -S($O_2$)-N($R^{13}$)-, -S($O_2$)-, y -N($R^{13}$)-, donde $R^{13}$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$; y

cada n se elige independientemente de 0 a 4.

Realización 34. El compuesto de la realización 33, donde X se elige entre un enlace,

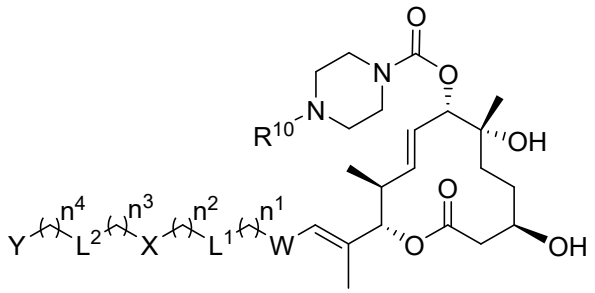


, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

Realización 35. El compuesto de la realización 33 o la realización 34, donde X, $L^1$, y $L^2$ son cada uno un enlace.

Realización 36. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 33-35, donde $R^{16}$ es flúor.

Realización 37. Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula IIIa:



IIIa

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

$R^{10}$ se elige entre hidrógeno y metilo;

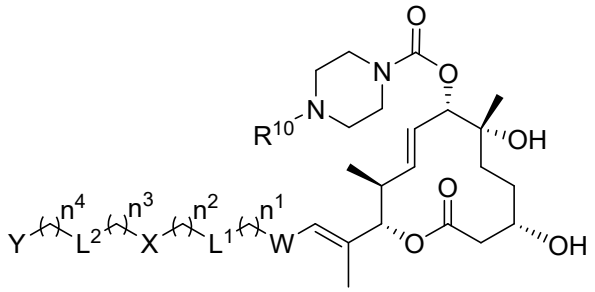
W se elige entre carbociclos de 3 a 8 miembros y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$;

X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace, hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos $-SO_2-$ alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^1$ y $L^2$ se eligen cada uno independientemente entre un enlace, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-N(R^{13})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{13})-$, $-N(R^{13})-S(O_2)-$, $-S(O_2)-N(R^{13})-$, $-S(O_2)-$, y $-N(R^{13})-$, donde $R^{13}$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$; y

cada n se elige independientemente de 0 a 4.

Realización 38. Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula IVa:



IVa

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde:

$R^{10}$ se elige entre hidrógeno y metilo;

W se elige entre carbociclos de 3 a 8 miembros y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$;

X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace, hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos $-SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^1$ y $L^2$ se eligen cada uno independientemente entre un enlace, –O–, –C(O)–, –C(O)O–, $-N(R^{13})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{13})-$,

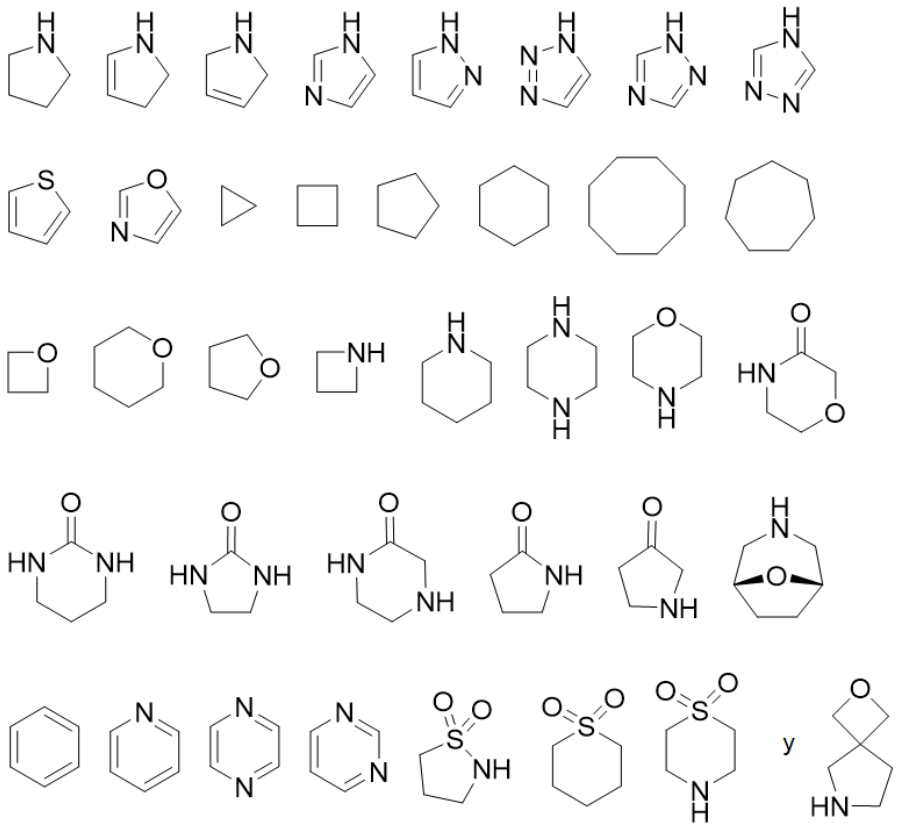
$-N(R^{13})-S(O_2)-$, $-S(O_2)-N(R^{13})-$, $-S(O_2)-$, y $-N(R^{13})-$, donde $R^{13}$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$; y

cada n se elige independientemente de 0 a 4.

Realización 39. El compuesto de la realización 38, donde W se elige entre un anillo de benceno, anillo de piridina, anillo de bencimidazol, anillo de benzotriazol, anillo de indazol, anillo de 1,2,3,6-tetrahidropiridina, y anillo de imidazopiridina, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$

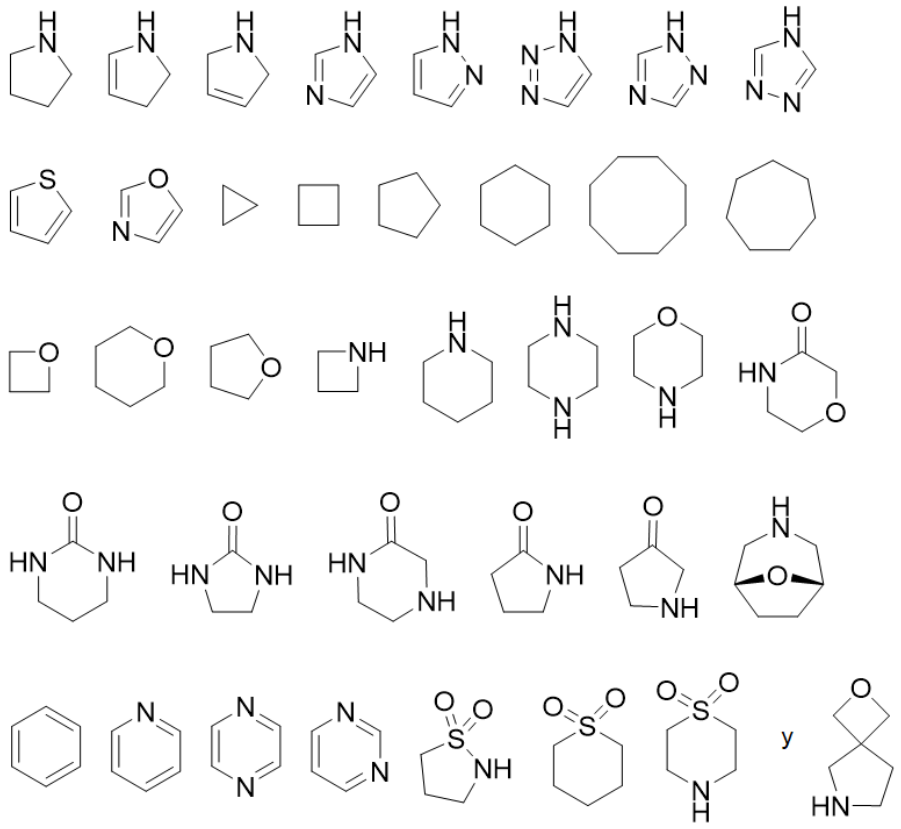
Realización 40. El compuesto de la realización 38 o la realización 39, donde W es un anillo de benceno, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos elegidos entre halógenos y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

Realización 41. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 38-40, donde X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace,



, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

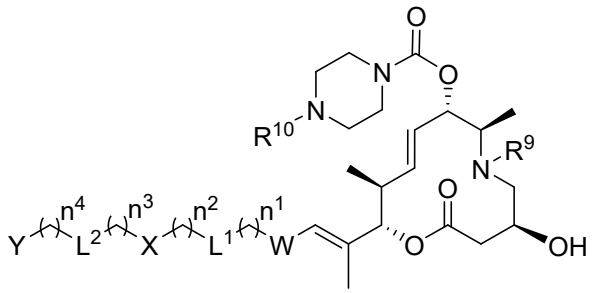
Realización 42. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 38-41, donde Y es hidrógeno, y X se elige



entre: , cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

Realización 43. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 38-42, donde Y es hidrógeno y X es un enlace.

Realización 44. Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula Va:



Va

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde:

$R^9$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$R^{10}$ se elige entre hidrógeno y metilo;

W se elige entre carbociclos de 3 a 8 miembros y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$;

X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace, hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos $-SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

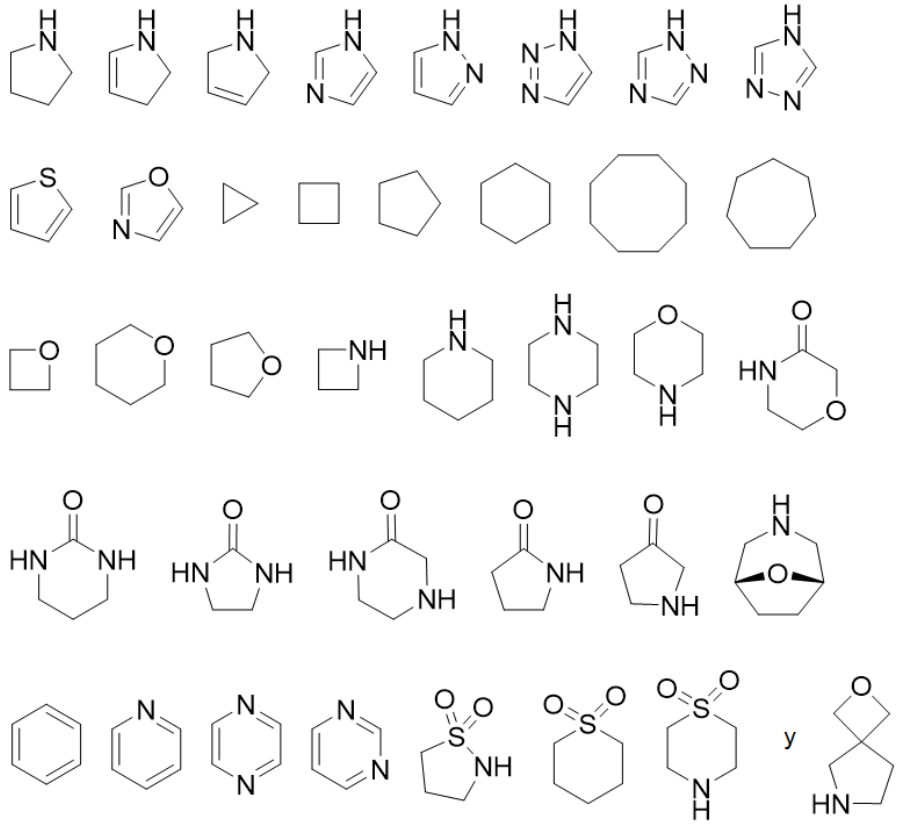
$L^1$ y $L^2$ se eligen cada uno independientemente entre un enlace, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-N(R^{13})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{13})-$, $-N(R^{13})-S(O_2)-$, $-S(O_2)-N(R^{13})-$, $-S(O_2)-$, y $-N(R^{13})-$, donde $R^{13}$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$; y

cada n se elige independientemente de 0 a 4.

Realización 45. El compuesto de la realización 44, donde W se elige entre un anillo de benceno, anillo de piridina, anillo de bencimidazol, anillo de benzotriazol, anillo de indazol, anillo de 1,2,3,6-tetrahidropiridina, y anillo de imidazopiridina, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$

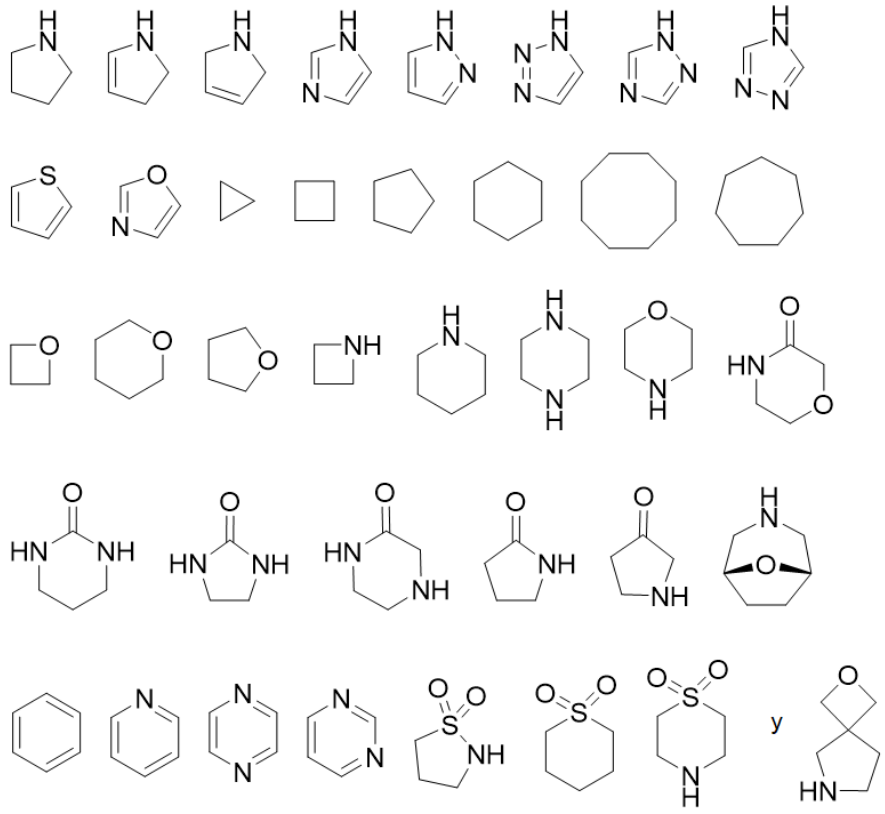
Realización 46. El compuesto de la realización 44 o la realización 45, donde W es un anillo de benceno, que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos entre halógenos y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

Realización 47. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 44-46, donde X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace,




, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

Realización 48. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 44-47, donde Y es hidrógeno, y X se elige




entre:

cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

Realización 49. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 44-48, donde Y es hidrógeno y X es un enlace.

Realización 50. Un compuesto elegido entre:

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-(3-piperazin-1-ilfenil)prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-

(4-metilpiperazin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-(1H-indazol-6-il)prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-(1H-indazol-4-il)prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(2-morfolin-4-ilpiridin-4-il)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(2-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-fluoro-3-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-

[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(2-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(3-metil-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-morfolin-4-il-5-(trifluorometil)fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-cloro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-carboxilato de [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-propan-2-ilpiperazin-1-carboxilato de [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-terc-butilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-ciclopentilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3,5-difluorofenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(dimetilamino)-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(1R,5S)-8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(2-oxa-7-azaespiro[3.4]octan-7-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(3-oxopirrolidin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-(oxan-4-il)piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-metil-N-(1-metilpiperidin-3-il)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(3-fluoroazetidin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

3-(dimetilamino)piperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(5-cloropiridin-3-il)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-metil-N-(piridin-4-ilmetil)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3,5-diclorofenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(1,3-dimetilindazol-6-il)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N,N-dimetilcarbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

morfolin-4-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(1-metilindazol-6-il)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-(ciclopentilsulfamoil)-2-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-imidazol-1-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7R,10S)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7R,10S)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[3-(2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[3-(2-fluoroetinil)-2-oxoimidazolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxoimidazolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[3-(ciclopropilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(2-metilmorfolin-4-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilpentil]piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-[(2R,3R)-3-hidroxi-2-metilpentanoil]piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-morfolin-

4-iletilsulfonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4-etenilsulfonilpiperazin-1-il)-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2R)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3S)-3-(hidroximetil)morfolin-4-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2R)-2-(metilcarbamoil)morfolin-4-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(2-oxo-1,3-diazinan-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[3-(ciclopropilmetil)-2-oxo-1,3-diazinan-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-[(2R)-2-hidroxipropanoil]piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(2-ciclopropil-2-oxoetil)piperazin-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-oxo-2-pirazin-2-iletil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(ciclopropilmetil)-4-fluoroindazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilprop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(7-metil-1H-indazol-4-il)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-(ciclopropilsulfamoil)-3-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[2-fluoro-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-(3-piperazin-1-ilsulfonilfenil)prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4-formilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(6-metil-1H-indazol-4-il)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(1,3-dimetilindazol-4-il)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-(1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-il)-N-metilcarbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[2-(ciclopropilmetil)-4-fluoroindazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-(2-hidroxietil)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-fluoro-1-metilindazol-6-il)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-[1-(piridin-4-ilmetil)pirazol-4-il]prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(1-metilpirazol-4-il)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietil)-3-oxopiperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-metoxietil)-3-oxopiperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[1-(1-metilpiperidin-4-il)pirazol-4-il]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(4-metoxifenil)sulfonilpiperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(1-metilpirazol-4-il)sulfonilpiperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(4-piridin-3-

ilsulfonilpiperazin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(1-metilimidazol-4-il)sulfonilpiperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(ciclohexanocarbonil)piperazin-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(1-metilindol-6-il)sulfonilpiperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-(oxan-4-il)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-2-(oxan-4-il)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(oxan-4-carbonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-morfolin-

4-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(1-metilimidazol-4-carbonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(2-ciclopropilacetil)piperazin-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(1,3-oxazol-5-carbonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietilsulfonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(oxetan-3-ilsulfonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-(oxetan-3-ilsulfonil)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-(1-hidroxiisoquinolin-7-il)prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(cianometil)-4-fluoroindazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-fluoroindazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(ciclopropilmetil)-3-fluoroindazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(ciclopropilmetil)-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[2-(ciclopropilmetil)-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(ciclopropilmetil)-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(oxan-4-il)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-2-(oxan-4-il)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(2-metoxietil)bencimidazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(oxolan-3-carbonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]piperidin-4-il]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(4-clorofenil)metil]-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-fluorobencimidazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(4-hidroxiciclohexil)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(oxan-4-ilmetil)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[(2S)-1-

hidroxipropan-2-il]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-[(3S)-oxolan-3-carbonil]piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-[(3R)-oxolan-3-carbonil]piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(oxetan-3-carbonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(3-metiloxetan-3-carbonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(3-hidroxipropanoil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(4-metiloxan-4-il)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-dioxotian-4-il)-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(2-metoxietil)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[(3R)-oxan-3-il]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[(3S)-oxan-3-il]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[(3R,4S)-3-hidroxioxan-4-il]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-ciclohexil-7-fluorobenzotriazol-5-il)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(4-metoxifenil)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[(4-metoxifenil)metil]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil(oxan-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil(oxetan-3-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-[metil(oxan-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-[metil(oxetan-3-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1,1-dioxotian-4-il)-metilamino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-[etil-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)amino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)-propan-2-ilamino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-acetilpiperidin-4-il)-metilamino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-(1-propanoilpiperidin-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[[1-(2-metoxiacetil)piperidin-4-il]-metilamino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-benzoilpiperidin-4-il)-metilamino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-(1-propilsulfonilpiperidin-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-ciclopentilsulfonilpiperidin-4-il)-metilamino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(1-metilimidazol-4-il)sulfonilpiperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[[1-(bencenosulfonil)piperidin-4-il]-metilamino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-acetilpiperidin-4-il)metil-metilamino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)metil]amino]fenil]prop-1-en-2-

il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(1,3-oxazol-5-carbonil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(pirazin-2-carbonil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(1-metilimidazol-4-carbonil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(propan-2-ilcarbamoil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(propilcarbamoil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(fenilcarbamoil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)oxifenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(4,4-difluorociclohexil)-4-fluoroindazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-pirrolidin-1-ilsulfonilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(azetidin-1-ilsulfonil)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)sulfamoil]fenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(4-metil-3-pirrolidin-1-ilsulfonilfenil)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-(5-pirrolidin-1-ilsulfonilpiridin-3-il)prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[4-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(terc-butilsulfamoil)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-[3-(propan-2-ilsulfamoil)fenil]prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-(etilsulfamoil)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-(metilsulfamoil)fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-(3-piperidin-1-ilsulfonilfenil)prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-(3-pirrolidin-1-ilsulfonilfenil)prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-ciclopropilsulfonilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(ciclopropilsulfonilamino)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3S)-3-(metanosulfonamido)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3S)-3-[(2-metoxiacetil)amino]pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-(trideuteriometil)piperazin-1-carboxilato de [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-(piridin-4-ilmetil)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-(pirimidin-4-ilmetil)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

morfolin-4-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-[2-(dimetilamino)etil]carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metil-1,4-diazepan-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-[(4-metoxifenil)metil]carbamato de [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]carbamato de [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

3-oxopiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

(3R)-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

3,3,4-trimetilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-piridin-4-ilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-ciclohexilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-[2-(4-hidroxifenil)etil]-N-metilcarbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

7-metil-1,7-diazaespiro[3.5]nonan-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-fluoro-5-morfolinofenil)prop-1-en-2-il)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo;

N-(3-morfolin-4-ilpropil)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-[2-(dimetilamino)etil]carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-(2-cianoetil)-N-metilcarbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

3,3,4-trimetilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

(3R)-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(dimetilsulfamoilamino)-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2-metoxiacetil)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(2-ciclopropilacetil)amino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-[(3-hidroxifenil)metil]piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-[[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil]oximetil]fenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

2-oxa-7-azaespiro[3.4]octan-7-carboxilato de [3-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)oxi-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]prop-1-enil]fenil]metilo;

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[2-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piridin-4-il]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

morfolin-4-carboxilato de [3-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)oxi-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]prop-1-enil]fenil]metilo;

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(dimetilcarbamoiloximetil)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-[[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonil]oximetil]fenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-carbonil]oximetil]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-[(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)oximetil]fenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

ácido 2-[4-[3-fluoro-5-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-6-(piperazin-1-carboniloxi)-1-oxaciclododec-4-en-2-il]prop-1-enil]fenil]piperazin-1-il]acético;

4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-(dimetilamino)fenil)prop-1-en-2-il)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo;

piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-(dimetilamino)fenil)prop-1-en-2-il)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo;

piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(5-cloropiridin-3-il)prop-1-en-2-il)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo;

piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-((E)-1-(3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)prop-1-en-2-il)oxaciclododec-4-en-6-ilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Realización 51. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-50, donde dicho compuesto comprende más de aproximadamente el 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto.

Realización 52. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-50, donde dicho compuesto comprende más de aproximadamente el 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto.

Realización 53. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-50, donde dicho compuesto comprende más de aproximadamente el 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto.

Realización 54. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-50, donde dicho compuesto comprende más de aproximadamente el 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto.

Realización 55. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54.

Realización 56. La composición farmacéutica de la realización 55, donde dicha composición se formula para

administración intravenosa, oral, subcutánea o intramuscular.

Realización 57. La composición farmacéutica de la realización 56, donde dicha composición se formula para administración oral.

Realización 58. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las realizaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 55-57, donde el cáncer se elige entre síndrome mielodisplásico, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mieloide aguda, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de mama, melanoma uveal, cáncer gástrico, colangiocarcinoma y cáncer de pulmón.

Realización 59. El método de la realización 58, donde dicho cáncer se elige entre síndrome mielodisplásico, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielomonocítica crónica, y leucemia mieloide aguda.

Realización 60. El método de la realización 58, donde dicho cáncer es síndrome mielodisplásico.

Realización 61. El método de la realización 58, donde dicho cáncer es leucemia mielomonocítica crónica.

Realización 62. El método de la realización 58, donde dicho cáncer es leucemia mieloide aguda.

Realización 63. El método de la realización 58, donde dicho cáncer es leucemia linfocítica crónica.

Realización 64. El método de la realización 58, donde dicho cáncer es leucemia linfoblástica aguda.

Realización 65. El método de la realización 58, donde dicho cáncer es cáncer de endometrio.

Realización 66. El método de la realización 58, donde dicho cáncer es cáncer de ovario.

Realización 67. El método de la realización 58, donde dicho cáncer es cáncer de mama.

Realización 68. El método de la realización 58, donde dicho cáncer es melanoma uveal.

Realización 69. El método de la realización 58, donde dicho cáncer es cáncer gástrico.

Realización 70. El método de la realización 58, donde dicho cáncer es colangiocarcinoma.

Realización 71. El método de la realización 58, donde dicho cáncer es cáncer de pulmón

Realización 72. El método de la realización 58, donde dicho cáncer es cáncer de colon.

Realización 73. El método de la realización 58, donde dicho cáncer es cáncer de páncreas.

Realización 74. El método de una cualquiera de las realizaciones 58-73, donde dicho cáncer es positivo para una o más mutaciones en un gen o proteína de espliceosoma.

Realización 75. El método de la realización 74, donde dicho gen o proteína de espliceosoma se elige entre subunidad 1 del factor de empalme 3B (SF3B1), factor 1 auxiliar de ARN nuclear pequeño U2 (U2AF1), factor de empalme 2 rico en serina/arginina (SRSF2), motivo de unión a ARN de dedo de cinc (tipo CCCH) y rico en serina/arginina 2 (ZRSR2), factor de empalme 8 de procesamiento de pre-ARNm (PRPF8), factor 2 auxiliar de ARN nuclear pequeño U2 (U2AF2), factor de empalme 1 (SF1), subunidad 1 del factor

de empalme 3a (SF3A1), homólogo B del factor 40 de procesamiento de pre-ARNm PRP40 (PRPF40B), proteína 10 del motivo de unión a ARN (RBM10), proteína 1 de unión a poli(rC) (PCBP1), factor de empalme 1 de pre-ARN de cuello torcido (CRNKL1), helicasa 9 de caja DEAH (Asp-Glu-Ala-His) (DHX9), peptidil-propil cis-trans isomerasa tipo 2 (PPIL2), proteína 22 del motivo de unión a ARN (RBM22), ribonucleoproteína nuclear pequeña Sm D3 (SNRPD3), helicasa de ARN dependiente de ATP probable DDX5 (DDX5), helicasa de ARN dependiente de ATP del factor de empalme de pre-ARNm DHX15 (DHX15), y proteína 1 de unión a poliadenilato (PABPC1).

Realización 76. El método de la realización 75, donde el gen o proteína de espliceosoma es la subunidad 1 del factor de empalme 3B.

Realización 77. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las realizaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 55-57, y al menos una terapia adicional.

Realización 78. El método de la realización 77, donde la al menos una terapia adicional comprende al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco terapias adicionales.

Realización 79. El método de la realización 77, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las realizaciones 1-54, o la composición

farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 55-57 y/o la al menos una terapia adicional se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, con respecto a una dosificación estándar de un compuesto de Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y/o la al menos una terapia adicional.

Realización 80. El método de una cualquiera de las realizaciones 77 a 79, donde el al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las realizaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 55-57 y/o la al menos una terapia adicional se administra al menos un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 % menos frecuentemente, con respecto a un régimen de dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las realizaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 55-57 y/o la al menos una terapia adicional.

Realización 81. El método de una cualquiera de las realizaciones 77 a 80, donde la cantidad administrada y/o la dosificación del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las realizaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 55-57 y/o la al menos una terapia adicional, dan como resultado una menor toxicidad sistémica y/o una mejor tolerancia.

Realización 82. El método de la realización 77, donde la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de

los mismos de una cualquiera de las realizaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 55-57, se inicia antes de la administración de la al menos una terapia adicional.

Realización 83. El método de la realización 77, donde la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las realizaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 55-57, se inicia después de la administración de la al menos una terapia adicional.

Realización 84. El método de la realización 77, donde la administración del el al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las realizaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 55-57, se inicia al mismo tiempo que la administración de la al menos una terapia adicional.

Realización 85. El método de una cualquiera de las realizaciones 77 a 84, donde la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las realizaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 55-57, se repite al menos una vez después de la administración inicial.

Realización 86. El método de la realización 85, donde la cantidad del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las realizaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las

realizaciones 55-57, usada para la administración repetida, se reduce con respecto a la cantidad utilizada para la administración inicial.

Realización 87. El método de la realización 85, donde la cantidad del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las realizaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 55-57, usada para la administración repetida, se reduce con respecto a una dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las realizaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 55-57.

Realización 88. El método de la realización 85, donde la cantidad del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las realizaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 55-57, usada para la administración repetida, se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, con respecto a una dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las realizaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 55-57.

Realización 89. El método de una cualquiera de las realizaciones 77 a 88, donde la administración de la al menos una terapia adicional se repite al menos una vez después de la administración inicial.

Realización 90. El método de la realización 89, donde la cantidad de la al menos una terapia adicional usada para la administración repetida, se reduce con respecto a la cantidad utilizada para la administración inicial.

Realización 91. El método de la realización 89, donde la cantidad de la al menos una terapia adicional usada para la administración repetida, se reduce con respecto a una dosificación estándar de la al menos una terapia adicional.

Realización 92. El método de la realización 89, donde la cantidad de la al menos una terapia adicional usada para la administración repetida, se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, con respecto a una dosificación estándar de la al menos una terapia adicional.

Realización 93. El método de una cualquiera de las realizaciones 77 a 92, donde la administración repetida del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las realizaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 55-57, es concurrente con la administración repetida de la al menos una terapia adicional.

Realización 94. El método de una cualquiera de las realizaciones 77 a 92, donde la administración repetida del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las realizaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 55-57, es secuencial o escalonada con la administración repetida de la al menos una terapia adicional.

Realización 95. El método de una cualquiera de las realizaciones 77 a 94, donde la al menos una terapia adicional comprende administrar un inhibidor de puntos de control.

Realización 96. El método de la realización 95, donde el sujeto es intolerante, no responde o responde mal al inhibidor de puntos de control cuando se administra en solitario.

Realización 97. El método de la realización 95, donde el inhibidor de puntos de control se dirige a CTLA4, PD1, PDL1, OX40, CD40, GITR, LAG3, TIM3 y/o KIR.

Realización 98. El método de la realización 95, donde el inhibidor de puntos de control se dirige a CTLA4, OX40, CD40 y/o GITR.

Realización 99. El método de la realización 97 o la realización 98, donde el inhibidor de puntos de control comprende un inhibidor de la vía del antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA4).

Realización 100. El método de la realización 99, donde el inhibidor de CTLA4 es un anticuerpo anti-CTLA4.

Realización 101. El método de la realización 100, donde el anticuerpo anti-CTLA4 es ipilimumab.

Realización 102. El método de la realización 97 o la realización 98, donde el inhibidor de puntos de control comprende un inhibidor de la vía de muerte programada 1 (PD1).

Realización 103. El método de la realización 102, donde el inhibidor de PD1 es un anticuerpo anti-PD1.

Realización 104. El método de la realización 103, donde el anticuerpo anti-PD1 es nivolumab.

Realización 105. El método de la realización 102, donde el inhibidor de PD1 es un anticuerpo anti-PDL1.

Realización 106. El método de la realización 105, donde el anticuerpo anti-PDL1 es atezolizumab.

Realización 107. El método de la realización 97 o la realización 98, donde el inhibidor de puntos de control comprende un inhibidor de CTLA4 y un inhibidor de PD1.

Realización 108. El método de la realización 107, donde el inhibidor de CTLA4 es un anticuerpo anti-CTLA4.

Realización 109. El método de la realización 108, donde el anticuerpo anti-CTLA4 es ipilimumab.

Realización 110. El método de la realización 107 o la realización 108, donde el inhibidor de PD1 es un anticuerpo anti-PD1.

Realización 111. El método de la realización 110, donde el anticuerpo anti-PD1 es nivolumab.

Realización 112. El método de la realización 107 o la realización 108, donde el inhibidor de PD1 es un anticuerpo anti-PDL1.

Realización 113. El método de la realización 112, donde el anticuerpo anti-PDL1 es atezolizumab.

Realización 114. El método de una cualquiera de las realizaciones 77 a 94, donde la al menos una terapia adicional comprende administrar una citocina o un análogo de citocina.

Realización 115. El método de la realización 114, donde el sujeto es intolerante, no responde o responde mal a la citocina o al análogo de citocina cuando se administra en solitario.

Realización 116. El método de la realización 114, donde la citocina o el análogo de citocina comprenden un potenciador de linfocitos T.

Realización 117. El método de la realización 114, donde la citocina o el análogo de citocina comprenden IL-2, IL-10, IL-12, IL-15, IFNã, y/o TNFá.

Realización 118. El método de una cualquiera de las realizaciones 77 a 94, donde la al menos una terapia adicional comprende linfocitos T dirigidos a tumor genomanipulados.

Realización 119. El método de una cualquiera de las realizaciones 77 a 118, donde el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 150 mutaciones o menos.

Realización 120. El método de una cualquiera de las realizaciones 77 a 119, donde el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 100 mutaciones o menos.

Realización 121. El método de una cualquiera de las realizaciones 77 a 120, donde el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 50 mutaciones o menos.

Realización 122. El método de una cualquiera de las realizaciones 77 a 121, donde el cáncer es una neoplasia hematológica o un tumor sólido. El método de la realización 122, donde la neoplasia hematológica se elige entre una neoplasia de linfocitos B, una leucemia, un linfoma, y un mieloma.

Realización 123. El método de la realización 122 o la realización 123, donde la neoplasia hematológica se elige entre leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple.

Realización 124. El método de la realización 122, donde el tumor sólido se elige entre cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de

pulmón, cáncer de útero, carcinoma del conducto salival, melanoma, cáncer de colon, y cáncer de esófago.

Realización 125. El método de una cualquiera de las realizaciones 77 a 121, donde el cáncer se elige entre síndrome mielodisplásico, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mieloide aguda, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de mama, melanoma uveal, cáncer gástrico, colangiocarcinoma y cáncer de pulmón.

Realización 126. Un método para inducir al menos un neoantígeno, que comprende poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las realizaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 55-57, induciendo así la producción de al menos un neoantígeno.

Realización 127. El método de la realización 126, donde la célula neoplásica está presente en un cultivo celular *in vitro*.

Realización 128. El método de la realización 126 o la realización 127, donde la célula neoplásica se obtiene de un sujeto.

Realización 129. El método de la realización 126, donde la célula neoplásica está presente en un sujeto.

Realización 130. El método de una cualquiera de las realizaciones 126 a 129, donde la célula neoplásica se deriva de una neoplasia hematológica o un tumor sólido.

Realización 131. El método de la realización 130, donde la neoplasia hematológica se selecciona de una

neoplasia de linfocitos B, una leucemia, un linfoma, y un mieloma.

Realización 132. El método de la realización 130 o la realización 131, donde la neoplasia hematológica se selecciona de leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple.

Realización 133. El método de la realización 130, donde el tumor sólido se selecciona de cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de útero, carcinoma del conducto salival, melanoma, cáncer de colon, y cáncer de esófago.

Realización 134. Un método para inducir al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T en un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las realizaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 55-57.

Realización 135. Un método para tratar un sujeto un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las realizaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 55-57, donde la administración del al menos un compuesto o la composición farmacéutica induce al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T.

Realización 136. El método de la realización 135, donde la cantidad del al menos un compuesto o la

composición farmacéutica administrada se reduce debido a la inducción de al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T, con respecto a una dosificación estándar del al menos un compuesto o la composición farmacéutica.

Realización 137. El método de la realización 136, donde la cantidad administrada del al menos un compuesto o la composición farmacéutica se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, con respecto a una dosificación estándar del al menos un compuesto o la composición farmacéutica.

Realización 138. El método de una cualquiera de las realizaciones 135 a 137, donde el al menos un compuesto o la composición farmacéutica se administra al menos un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 % menos frecuentemente, con respecto a un régimen de dosificación estándar del al menos un compuesto o la composición farmacéutica.

Realización 139. El método de una cualquiera de las realizaciones 135 a 137, donde la cantidad y/o dosificación administrada del al menos un compuesto o la composición farmacéutica dan como resultado una menor toxicidad sistémica y/o una mejor tolerancia.

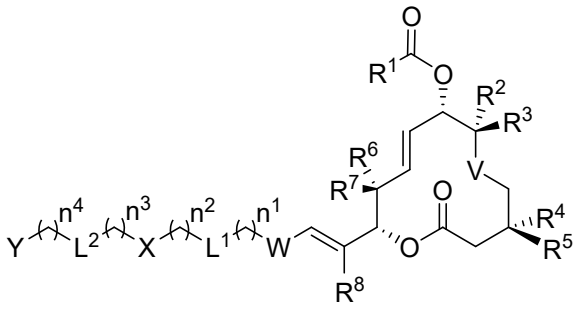
Realización 140. El método de una cualquiera de las realizaciones 134 a 119, que comprende además administrar al menos una terapia adicional.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1.Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I:

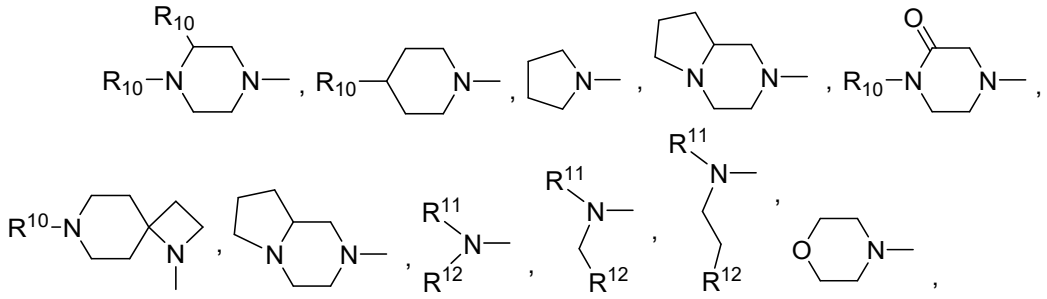


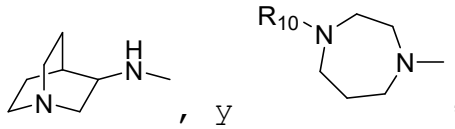
I

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

donde:

$R^1$ se elige entre:





, y ,

cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos cicloalquilo $C_3$-$C_8$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos dimetilamino, y grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$;

$R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, y $R^7$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos $-O-R^{10}$, y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$R^8$, $R^9$, y $R^{13}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$R^{10}$ se elige entre hidrógeno, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos aminoalquilo $C_1$-$C_6$, grupos alquilamino $C_1$-$C_6$, grupos de ácido alquil $C_1$-$C_6$ carboxílico, grupos cicloalquilo $C_3$-$C_8$, grupos bencilo, grupos heterociclilo $C_3$-$C_8$, grupos $-CH_2$-heterociclilo $C_3$-$C_8$, grupos $-C(O)-$heterociclilo $C_3$-$C_8$, grupos acilo, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, $-CD_3$, y grupos $-C(O)-NR^{11}R^{12}$;

$R^{11}$ y $R^{12}$ se eligen independientemente entre hidrógeno, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos aminoalquilo $C_1$-$C_6$, grupos alquilamino $C_1$-$C_6$, grupos cicloalquilo $C_3$-$C_8$, y grupos heterociclilo $C_3$-$C_8$;

V se elige entre $-CH_2-$ y $-N(R^9)-$;

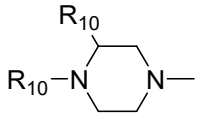
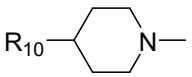
W se elige entre carbociclos de 3 a 8 miembros y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$;

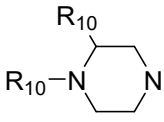
X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace, hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos $-SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se

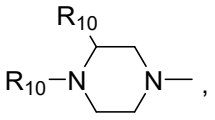
eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^1$ y $L^2$ se eligen cada uno independientemente entre un enlace, –O–, –C(O)–, –C(O)O–, $-N(R^{13})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{13})-$, $-N(R^{13})-S(O_2)-$, $-S(O_2)-N(R^{13})-$, $-S(O_2)-$, y $-N(R^{13})-$; y

cada n se elige independientemente de 0 a 4.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde $R^1$ se elige entre  , y  , cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos entre halógenos y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde $R^1$ se elige entre  , que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos entre grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde $R^1$ se elige entre  , sin sustituir.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde $R^2$ es metilo y $R^3$ es hidrógeno.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde $R^4$ es hidrógeno, y $R^5$ es hidroxilo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde $R^6$ es hidrógeno y $R^7$ es metilo.

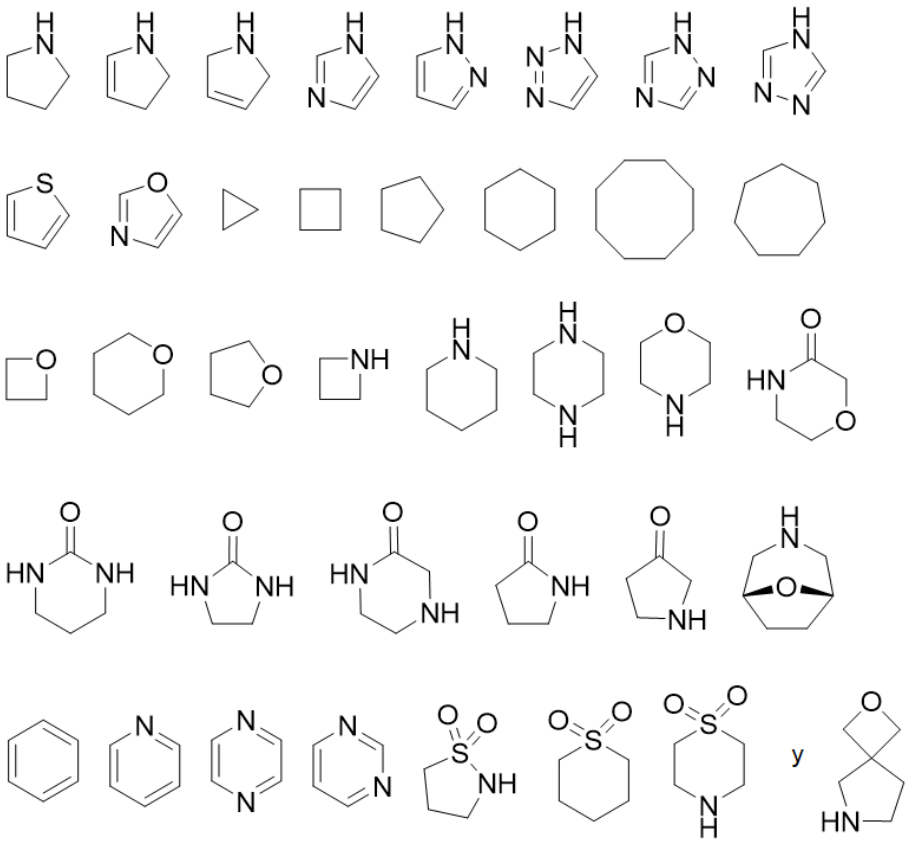
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde $R^8$ es metilo.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde V es $-CH_2-$.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde W se elige entre un anillo de benceno, anillo de piridina, anillo de bencimidazol, anillo de benzotriazol, anillo de indazol, anillo de 1,2,3,6-tetrahidropiridina, y anillo de imidazopiridina, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde W es un anillo de benceno, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos elegidos entre halógenos y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

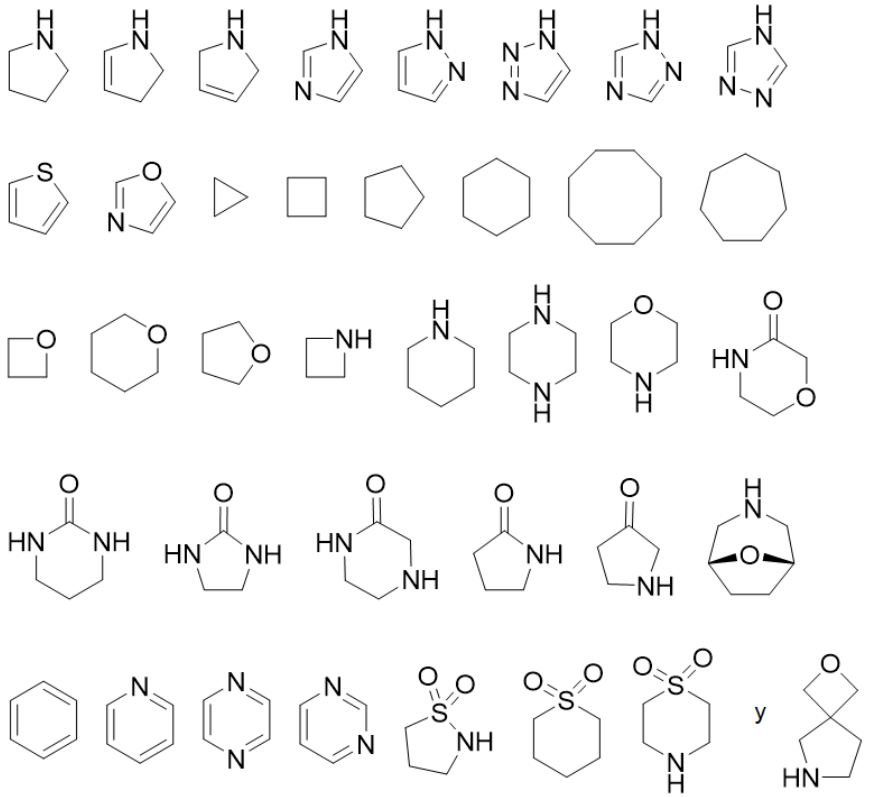
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace,




,

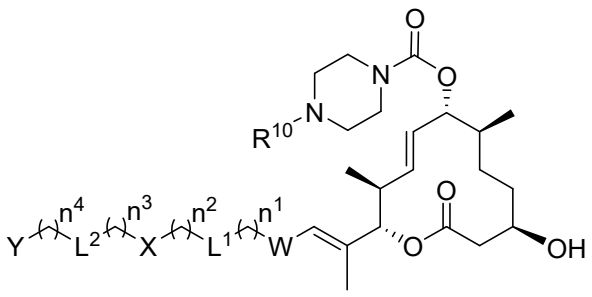
cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde Y es hidrógeno, y X se elige



entre: , cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

14. Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula IIa:



IIa

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

donde:

$R^{10}$ se elige entre hidrógeno y metilo;

W se elige entre carbociclos de 3 a 8 miembros y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$;

X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace, hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos $-SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^1$ y $L^2$ se eligen cada uno independientemente entre un enlace, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-N(R^{13})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{13})-$, $-N(R^{13})-S(O_2)-$, $-S(O_2)-N(R^{13})-$, $-S(O_2)-$, y $-N(R^{13})-$, donde $R^{13}$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$; y

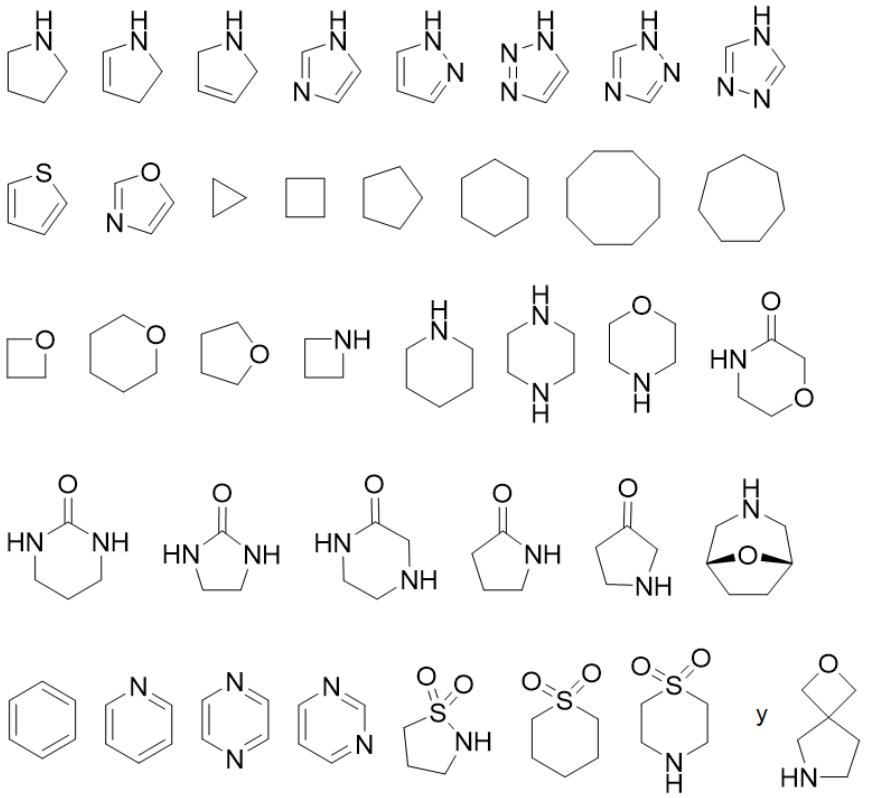
cada n se elige independientemente de 0 a 4.

15. El compuesto de la reivindicación 14, donde W se elige entre un anillo de benceno, anillo de piridina, anillo de bencimidazol, anillo de benzotriazol, anillo de indazol, anillo de 1,2,3,6-tetrahidropiridina, y anillo de imidazopiridina, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos

alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$

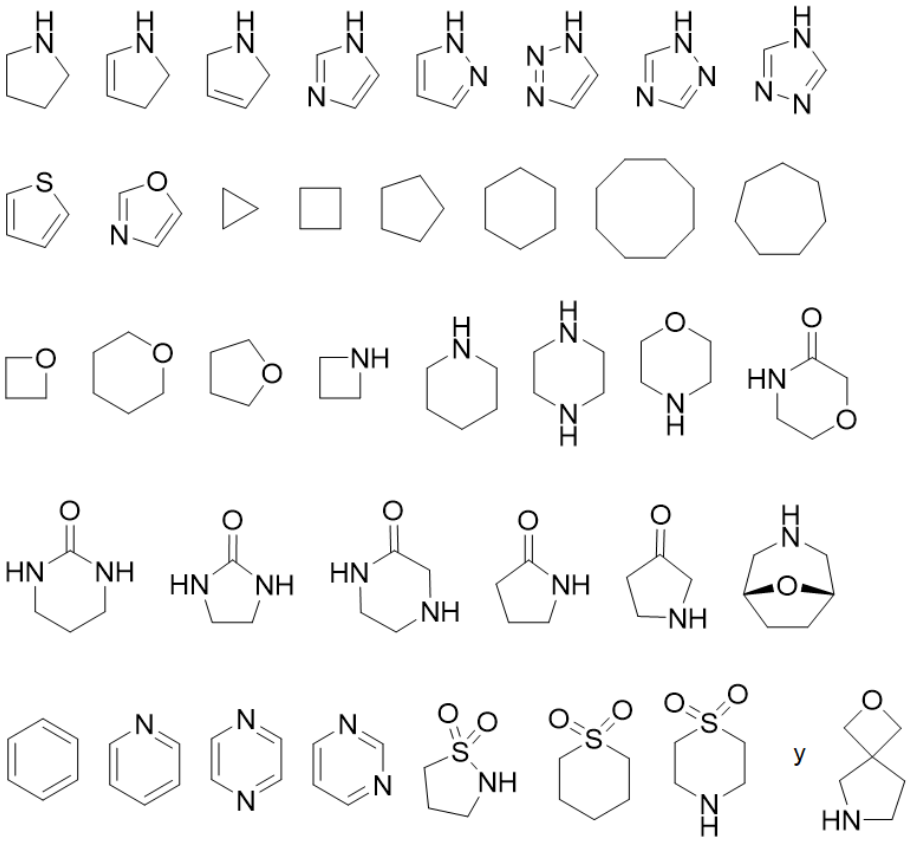
16. El compuesto de la reivindicación 14 o la reivindicación 15, donde W es un anillo de benceno, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos elegidos entre halógenos y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14-16, donde X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace,



, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos $-SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14-17, donde Y es hidrógeno, y X se elige entre:



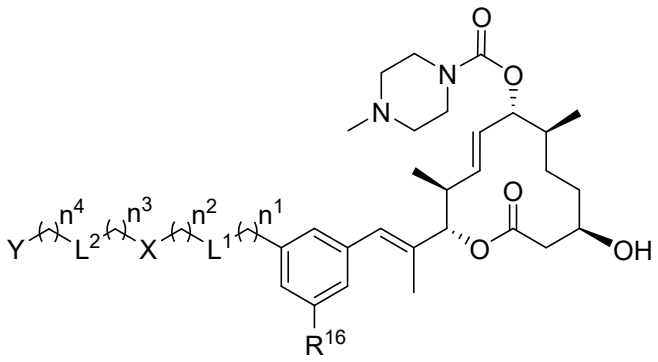
y



, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14-17, donde Y es hidrógeno y X es un enlace.

20. Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula IIb:



IIb

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

donde:

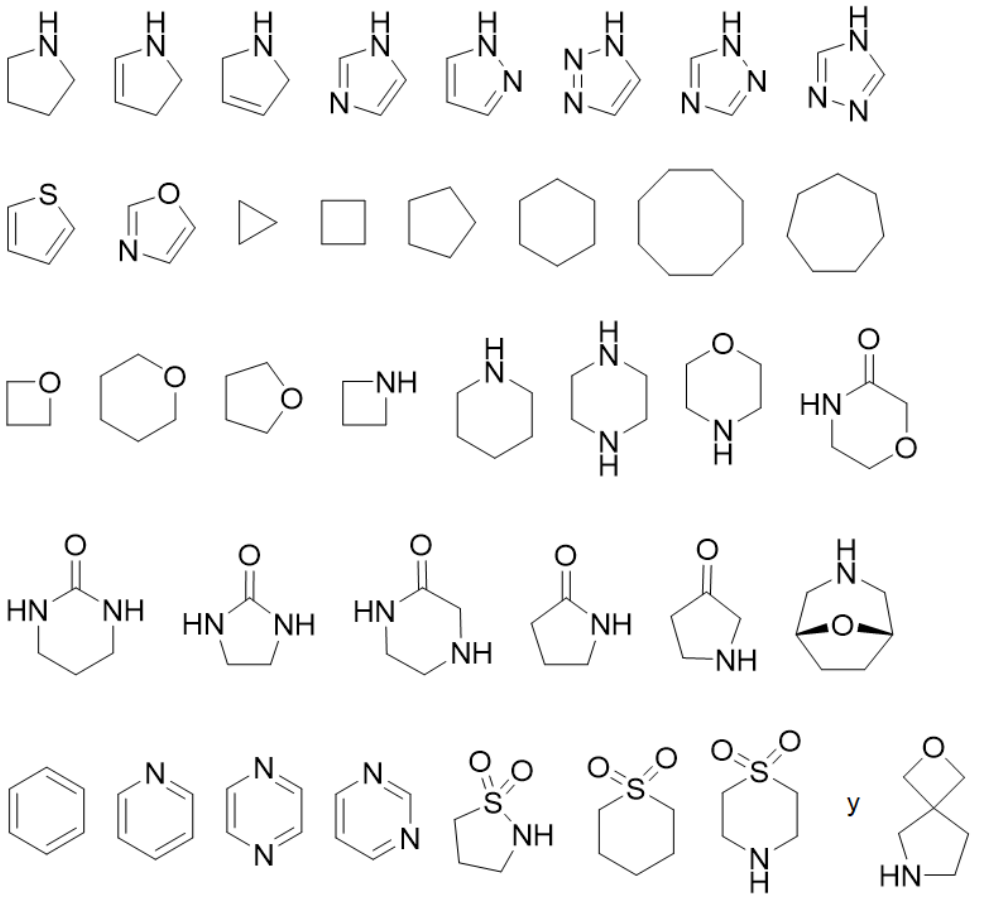
$R^{16}$ se elige entre hidrógeno y flúor;

X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace, hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^1$ y $L^2$ se eligen cada uno independientemente entre un enlace, –O-, –C(O)-, –C(O)O-, $-N(R^{13})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{13})-$, $-N(R^{13})-S(O_2)-$, $-S(O_2)-N(R^{13})-$, $-S(O_2)-$, y $-N(R^{13})-$, donde $R^{13}$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$; y

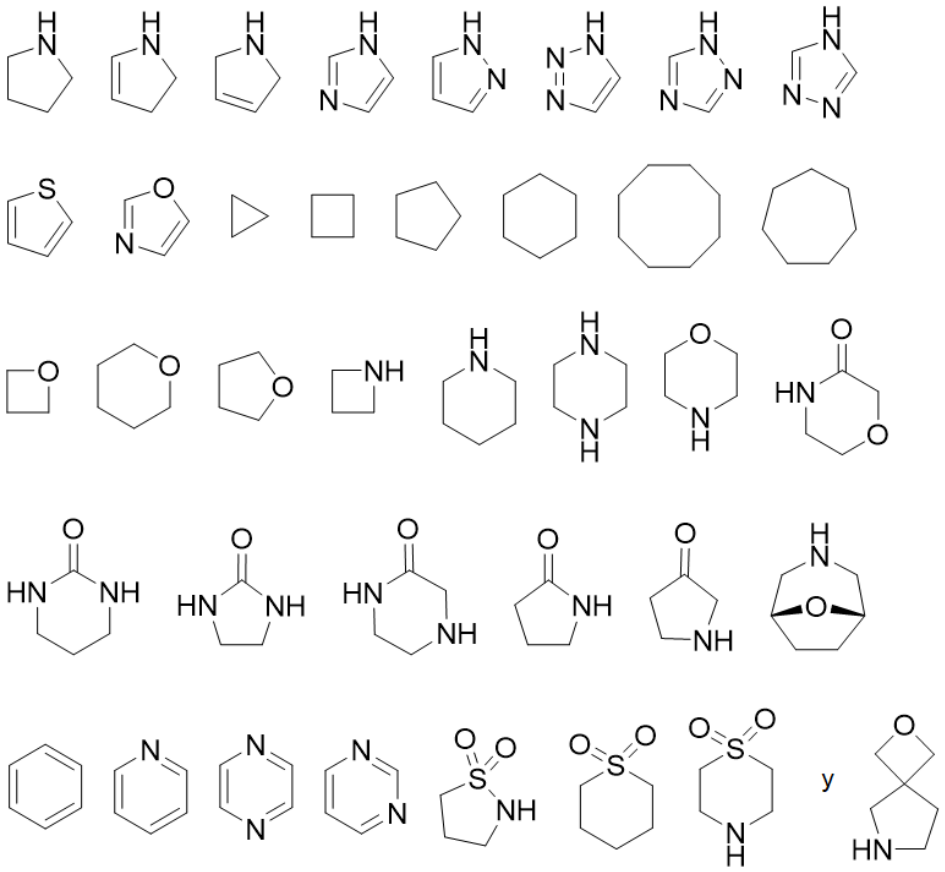
cada n se elige independientemente de 0 a 4.

21. El compuesto de la reivindicación 20, donde X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace,




cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

22. El compuesto de la reivindicación 20 o la reivindicación 21, donde Y es hidrógeno, y X se elige



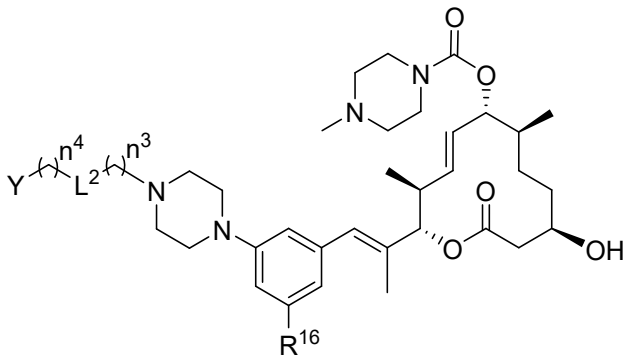
entre:

, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 20-22, donde Y es hidrógeno y X es un enlace.

24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 20-23, donde $R^{16}$ es flúor.

25. Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula IIc:



IIc

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

donde:

$R^{16}$ se elige entre hidrógeno y flúor;

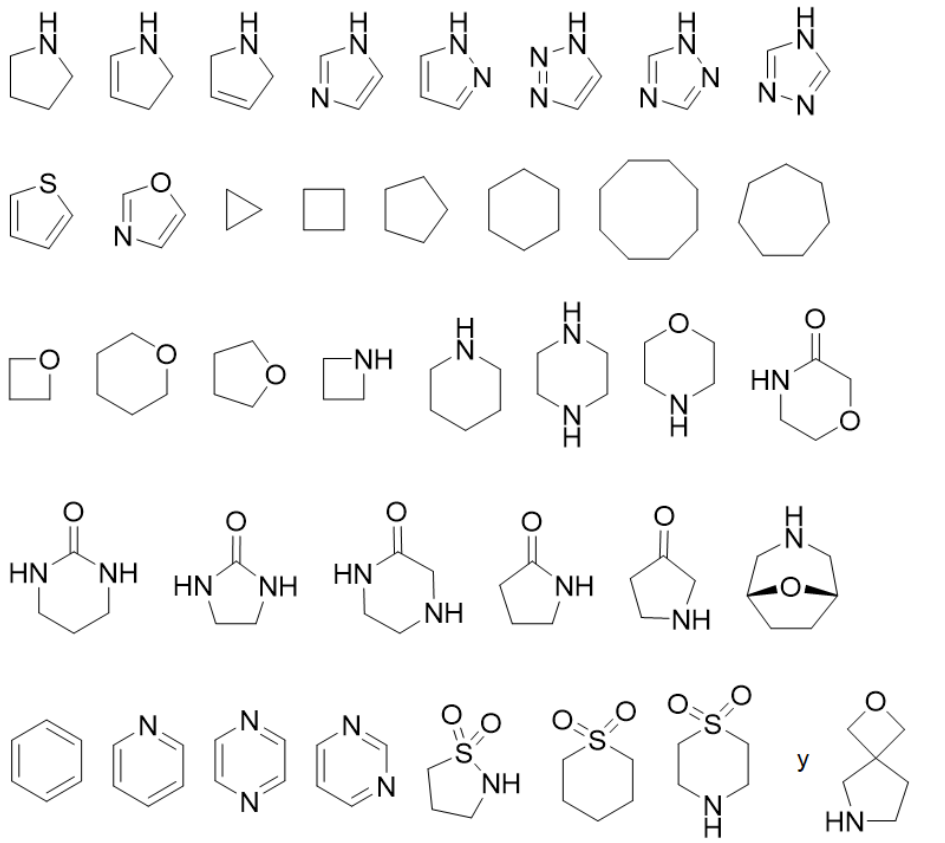
Y se elige entre hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^2$ se elige entre un enlace, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -$N(R^{13})$-C(O)-, -C(O)-$N(R^{13})$-, -$N(R^{13})$-$S(O_2)$-, -$S(O_2)$-$N(R^{13})$-, -$S(O_2)$-, y -$N(R^{13})$-, donde $R^{13}$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$n^3$ es 0; y

$n^4$ se elige entre 0 a 4.

26. El compuesto de la reivindicación 25, donde Y se elige entre hidrógeno,

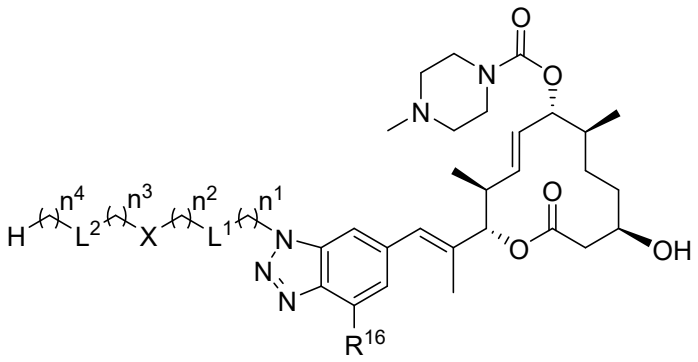



cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

27. El compuesto de la reivindicación 25 o la reivindicación 26, donde $L^2$ es un enlace.

28. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 25-27, donde $R^{16}$ es flúor.

29. Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula IId:



IId

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

donde:

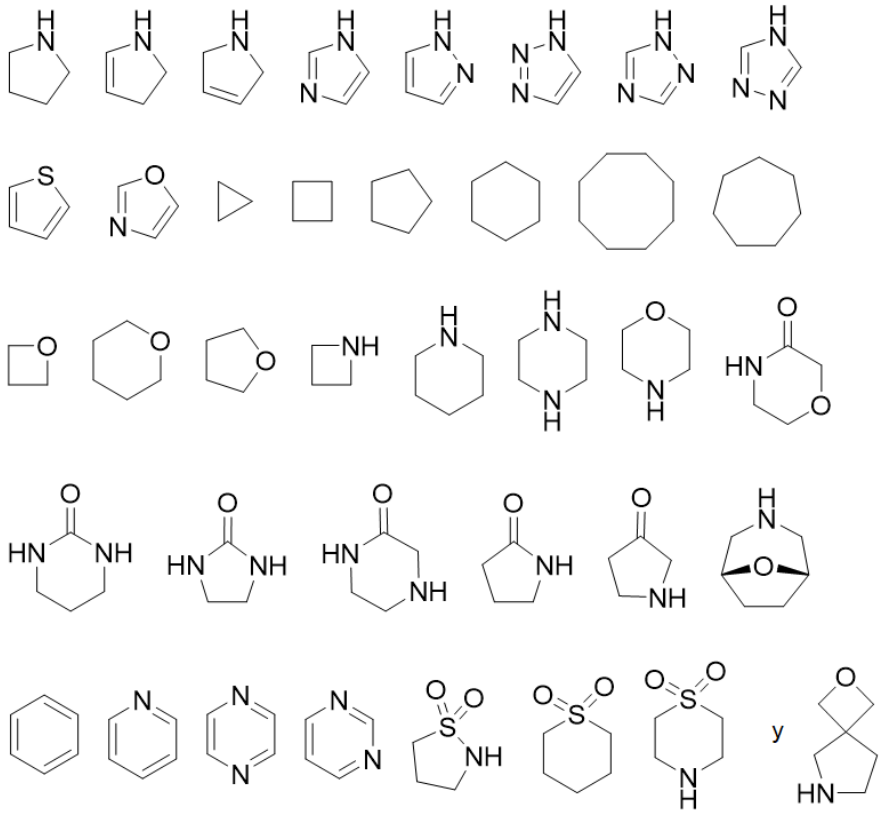
$R^{16}$ se elige entre hidrógeno y flúor;

X se elige entre hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^1$ y $L^2$ se eligen independientemente entre un enlace, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, $-N(R^{13})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{13})-$, $-N(R^{13})-S(O_2)-$, $-S(O_2)-N(R^{13})-$, $-S(O_2)-$, y $-N(R^{13})-$, donde $R^{13}$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$; y

cada n se elige independientemente de 0 a 4.

30. El compuesto de la reivindicación 29, donde X se elige entre un enlace,

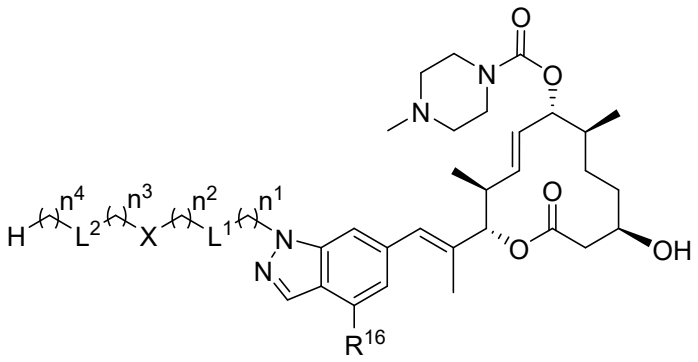


, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

31. El compuesto de la reivindicación 29 o la reivindicación 30, donde X, $L^1$, y $L^2$ son cada uno un enlace.

32. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 25-27, donde $R^{16}$ es flúor.

33. Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula IIe:



IIe

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

donde:

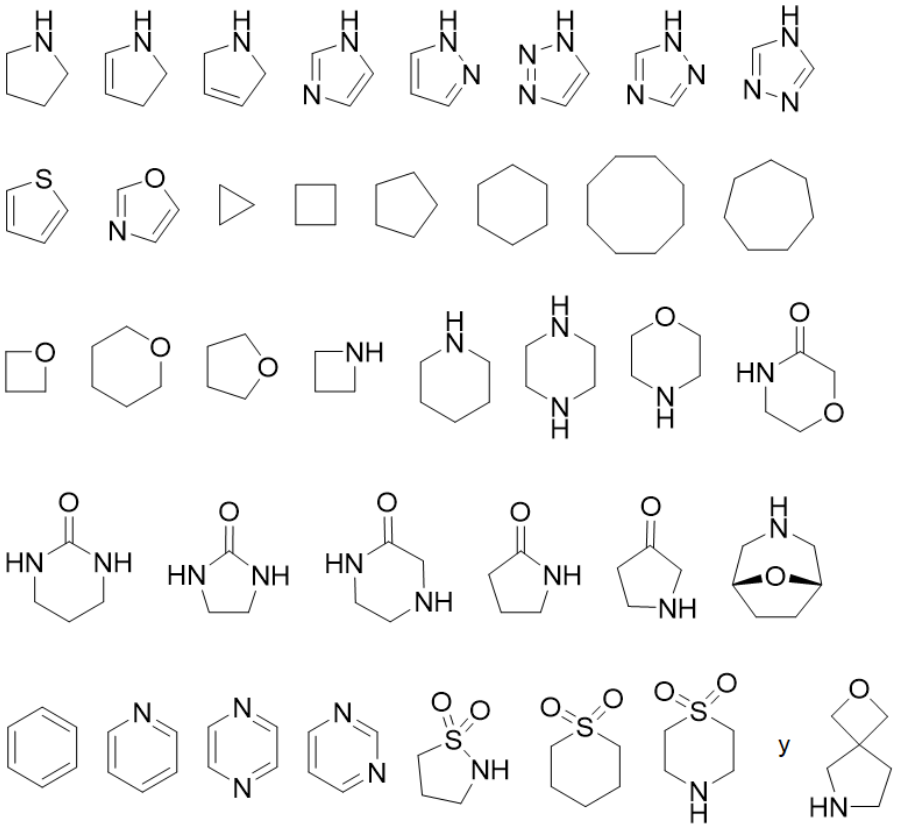
$R^{16}$ se elige entre hidrógeno y flúor;

X se elige independientemente entre hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^1$ y $L^2$ se eligen cada uno independientemente entre un enlace, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, $-N(R^{13})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{13})-$, $-N(R^{13})-S(O_2)-$, $-S(O_2)-N(R^{13})-$, $-S(O_2)-$, y $-N(R^{13})-$, donde $R^{13}$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$; y

cada n se elige independientemente de 0 a 4.

34. El compuesto de la reivindicación 33, donde X se elige entre un enlace,

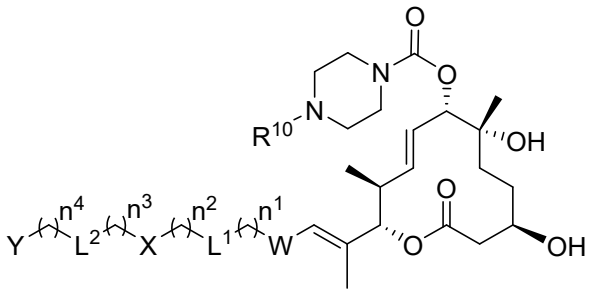


, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

35. El compuesto de la reivindicación 33 o la reivindicación 34, donde X, $L^1$, y $L^2$ son cada uno un enlace.

36. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 33-35, donde $R^{16}$ es flúor.

37. Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula IIIa:



IIIa

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

donde:

$R^{10}$ se elige entre hidrógeno y metilo;

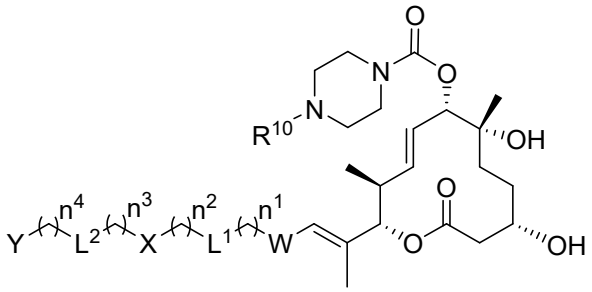
W se elige entre carbociclos de 3 a 8 miembros y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$;

X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace, hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos $-SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^1$ y $L^2$ se eligen cada uno independientemente entre un enlace, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-N(R^{13})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{13})-$, $-N(R^{13})-S(O_2)-$, $-S(O_2)-N(R^{13})-$, $-S(O_2)-$, y $-N(R^{13})-$, donde $R^{13}$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$; y

cada n se elige independientemente de 0 a 4.

38. Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula IVa:



IVa

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

donde:

$R^{10}$ se elige entre hidrógeno y metilo;

W se elige entre carbociclos de 3 a 8 miembros y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$;

X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace, hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos $-SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$L^1$ y $L^2$ se eligen cada uno independientemente entre un enlace, –O–, –C(O)–, –C(O)O–, $-N(R^{13})$-C(O)–, –C(O)-$N(R^{13})$–,

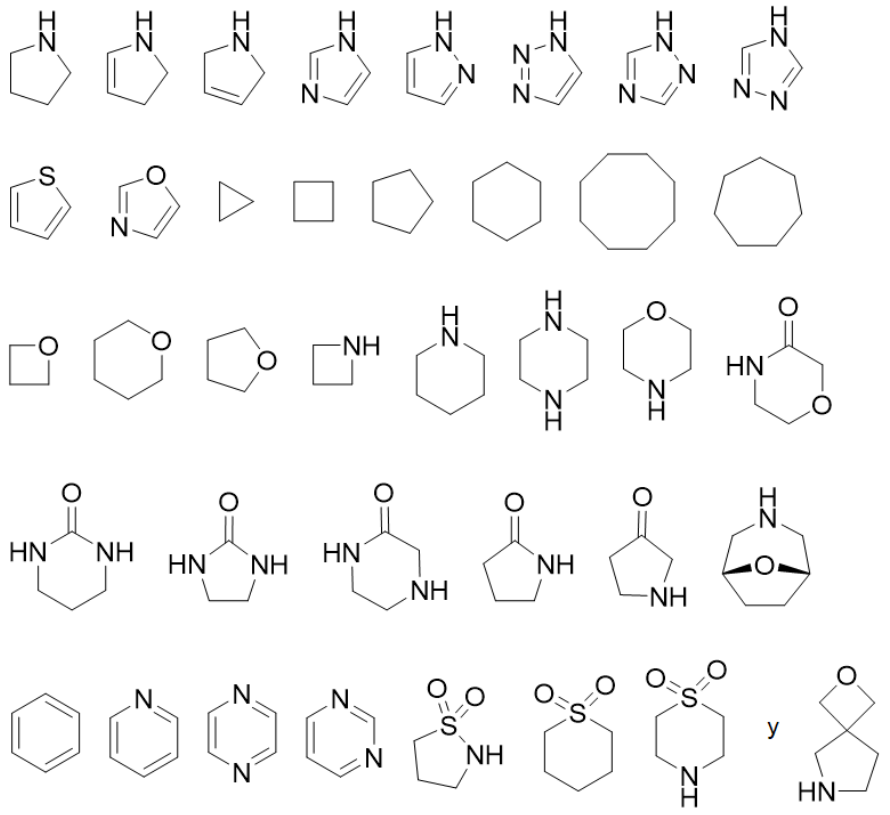
$-N(R^{13})-S(O_2)-$, $-S(O_2)-N(R^{13})-$, $-S(O_2)-$, y $-N(R^{13})-$, donde $R^{13}$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$; y

cada n se elige independientemente de 0 a 4.

39. El compuesto de la reivindicación 38, donde W se elige entre un anillo de benceno, anillo de piridina, anillo de bencimidazol, anillo de benzotriazol, anillo de indazol, anillo de 1,2,3,6-tetrahidropiridina, y anillo de imidazopiridina, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$

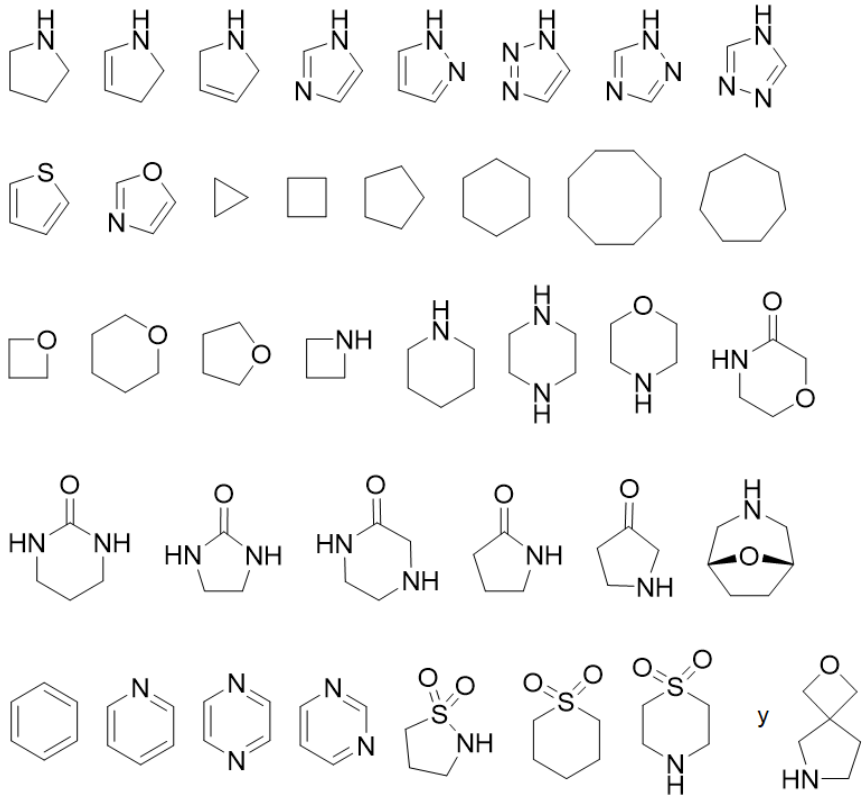
40. El compuesto de la reivindicación 38 o la reivindicación 39, donde W es un anillo de benceno, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos elegidos entre halógenos y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

41. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 38-40, donde X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace,




, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

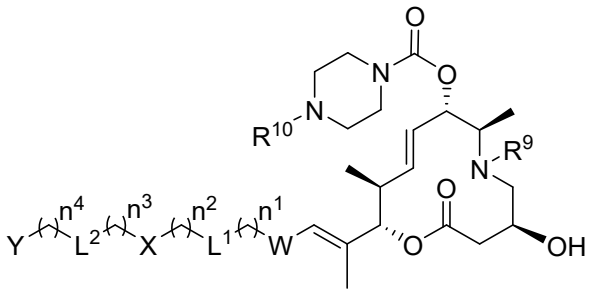
42. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 38-41, donde Y es hidrógeno, y X se elige



entre: , cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

43. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 38-42, donde Y es hidrógeno y X es un enlace.

44. Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula Va:



Va

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

donde:

$R^9$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

$R^{10}$ se elige entre hidrógeno y metilo;

W se elige entre carbociclos de 3 a 8 miembros y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$;

X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace, hidrógeno, carbociclos de 3 a 8 miembros, y heterociclos de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos $-SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$;

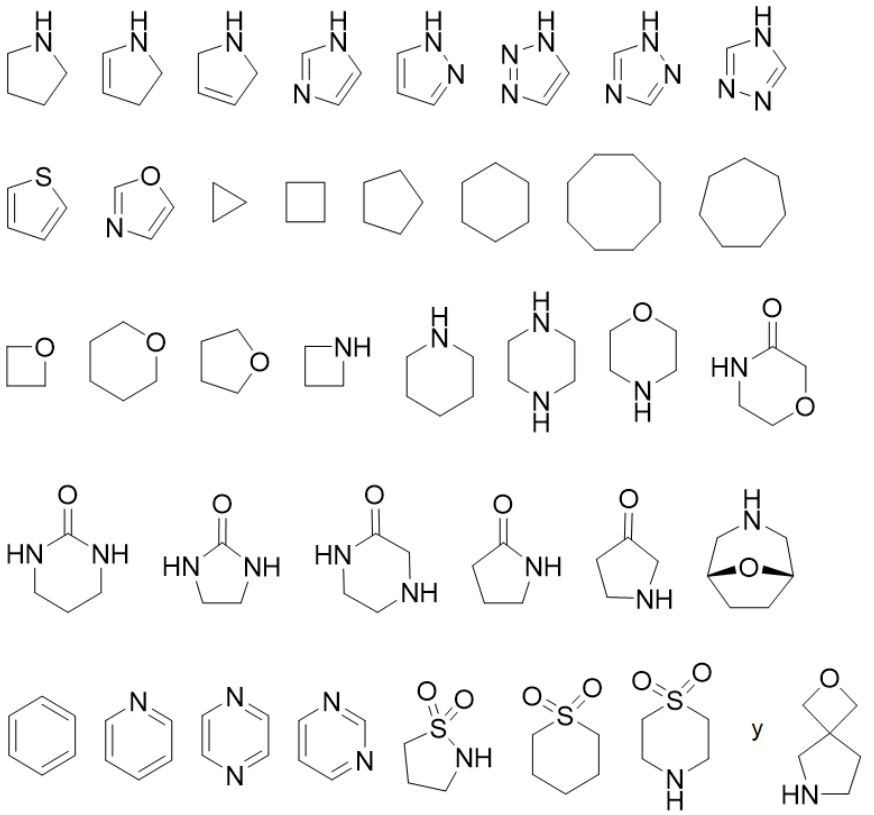
$L^1$ y $L^2$ se eligen cada uno independientemente entre un enlace, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-N(R^{13})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{13})-$, $-N(R^{13})-S(O_2)-$, $-S(O_2)-N(R^{13})-$, $-S(O_2)-$, y $-N(R^{13})-$, donde $R^{13}$ se elige entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$; y

cada n se elige independientemente de 0 a 4.

45. El compuesto de la reivindicación 44, donde W se elige entre un anillo de benceno, anillo de piridina, anillo de bencimidazol, anillo de benzotriazol, anillo de indazol, anillo de 1,2,3,6-tetrahidropiridina, y anillo de imidazopiridina, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos $-NR^8R^9$, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos cicloalquilo $C_3$-$C_5$

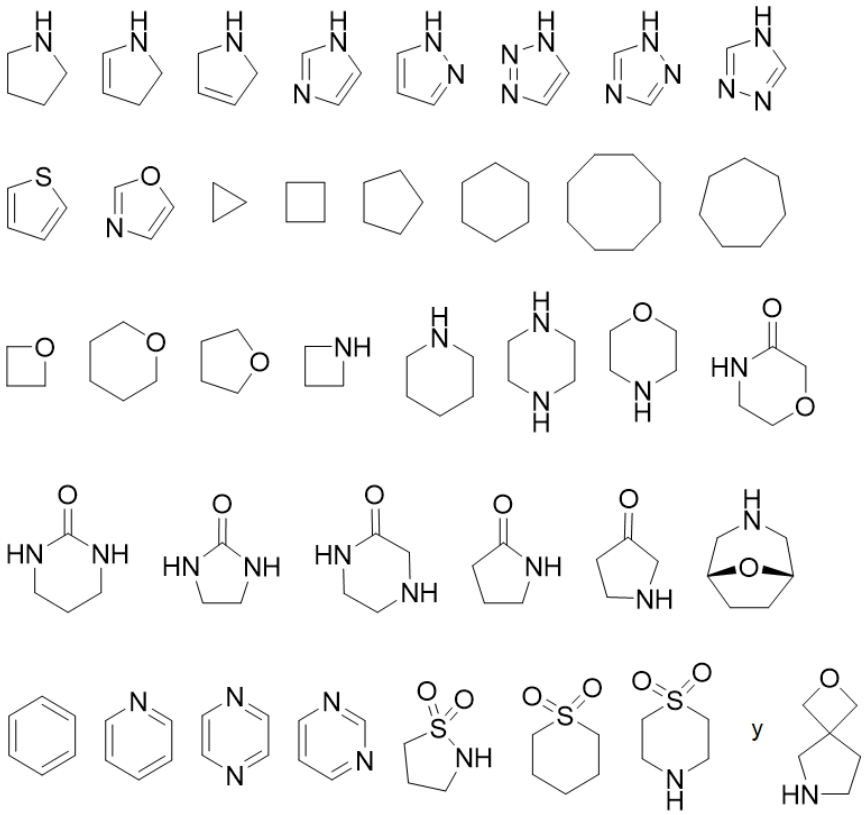
46. El compuesto de la reivindicación 44 o la reivindicación 45, donde W es un anillo de benceno, que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos entre halógenos y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

47. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 44-46, donde X e Y se eligen cada uno independientemente entre un enlace,




, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

48. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 44-47, donde Y es hidrógeno, y X se elige



entre: , cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos elegidos independientemente entre halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$, grupos hidroxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$, grupos metoxi-alquilo $C_1$-$C_6$, grupos -$SO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$, donde $R^{14}$ y $R^{15}$ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$.

49. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 44-48, donde Y es hidrógeno y X es un enlace.

50. Un compuesto elegido entre:

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-(3-piperazin-1-ilfenil)prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-(1H-indazol-6-il)prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-(1H-indazol-4-il)prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(2-morfolin-4-ilpiridin-4-il)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(2-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-fluoro-3-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(2-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-

il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(3-metil-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-morfolin-4-il-5-(trifluorometil)fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-cloro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-carboxilato de [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-propan-2-ilpiperazin-1-carboxilato de [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-terc-butilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-

ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-ciclopentilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3,5-difluorofenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(dimetilamino)-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(1R,5S)-8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(2-oxa-7-

azaespiro[3.4]octan-7-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(3-oxopirrolidin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-(oxan-4-il)piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-metil-N-(1-metilpiperidin-3-il)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(3-fluoroazetidin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

3-(dimetilamino)piperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2S)-2-

metilpirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(5-cloropiridin-3-il)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-metil-N-(piridin-4-ilmetil)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3,5-diclorofenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-dioxo-1,2-

tiazolidin-2-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(1,3-dimetilindazol-6-il)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N,N-dimetilcarbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

morfolin-4-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(1-metilindazol-6-il)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-(ciclopentilsulfamoil)-2-

fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-imidazol-1-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[3-(2-

hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[3-(2-fluoroetinil)-2-oxoimidazolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxoimidazolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[3-(ciclopropilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(2-metilmorfolin-4-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilpentil]piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-[(2R,3R)-3-hidroxi-2-metilpentanoil]piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-morfolin-4-iletilsulfonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4-etenilsulfonilpiperazin-1-il)-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2R)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3S)-3-(hidroximetil)morfolin-4-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2R)-2-(metilcarbamoil)morfolin-4-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(2-oxo-1,3-diazinan-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[3-(ciclopropilmetil)-2-

oxo-1,3-diazinan-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-[(2R)-2-hidroxipropanoil]piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(2-ciclopropil-2-oxoetil)piperazin-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-oxo-2-pirazin-2-iletil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(ciclopropilmetil)-4-fluoroindazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-imidazo[1,2-

a]piridin-6-ilprop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(7-metil-1H-indazol-4-il)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-(ciclopropilsulfamoil)-3-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[2-fluoro-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-(3-piperazin-1-ilsulfonilfenil)prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4-formilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(6-

metil-1H-indazol-4-il)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(1,3-dimetilindazol-4-il)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-(1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-il)-N-metilcarbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[2-(ciclopropilmetil)-4-fluoroindazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-(2-hidroxietil)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(4-fluoro-1-metilindazol-6-il)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-[1-(piridin-4-ilmetil)pirazol-4-il]prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(1-metilpirazol-4-il)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-

hidroxietil)-3-oxopiperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-metoxietil)-3-oxopiperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[1-(1-metilpiperidin-4-il)pirazol-4-il]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(4-metoxifenil)sulfonilpiperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(1-metilpirazol-4-il)sulfonilpiperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(4-piridin-3-ilsulfonilpiperazin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(1-metilimidazol-4-il)sulfonilpiperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(ciclohexanocarbonil)piperazin-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(1-metilindol-6-il)sulfonilpiperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-(oxan-4-il)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-2-(oxan-4-il)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(oxan-4-carbonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-morfolin-4-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(1-metilimidazol-4-carbonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[4-(2-ciclopropilacetil)piperazin-1-il]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(1,3-oxazol-5-carbonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxietilsulfonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(oxetan-3-ilsulfonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-(oxetan-3-

ilsulfonil)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-(1-hidroxiisoquinolin-7-il)prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(cianometil)-4-fluoroindazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-fluoroindazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(ciclopropilmetil)-3-fluoroindazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(3-

metoxipropanoil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(ciclopropilmetil)-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[2-(ciclopropilmetil)-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(ciclopropilmetil)-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(oxan-4-il)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-2-(oxan-4-il)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(2-

metoxietil)bencimidazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(oxolan-3-carbonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]piperidin-4-il]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(4-clorofenil)metil]-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-fluorobencimidazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(4-hidroxiciclohexil)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(oxan-4-ilmetil)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-[(3S)-oxolan-3-carbonil]piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-[(3S)-oxolan-3-carbonil]piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(oxetan-3-carbonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(3-metiloxetan-3-carbonil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(3-hidroxipropanoil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(4-metiloxan-4-il)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-

il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1,1-dioxotian-4-il)-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(2-metoxietil)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[(3S)-oxan-3-il]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[(3S)-oxan-3-il]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[(3R,4S)-3-hidroxioxan-4-il]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-ciclohexil-7-fluorobenzotriazol-5-il)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-(4-

metoxifenil)benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[7-fluoro-3-[(4-metoxifenil)metil]benzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil(oxan-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil(oxetan-3-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-[metil(oxan-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-[metil(oxetan-3-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1,1-dioxotian-4-il)-metilamino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(1-

metilsulfonilpiperidin-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-[etil-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)amino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)-propan-2-ilamino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-acetilpiperidin-4-il)-metilamino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-(1-propanoilpiperidin-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[[1-(2-metoxiacetil)piperidin-4-il]-metilamino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-benzoilpiperidin-4-

il)-metilamino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-(1-propilsulfonilpiperidin-4-il)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-ciclopentilsulfonilpiperidin-4-il)-metilamino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(1-metilimidazol-4-il)sulfonilpiperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[[1-(bencenosulfonil)piperidin-4-il]-metilamino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(1-acetilpiperidin-4-il)metil-metilamino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[(1-

metilsulfonilpiperidin-4-il)metil]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(1,3-oxazol-5-carbonil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(pirazin-2-carbonil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(1-metilimidazol-4-carbonil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(propan-2-ilcarbamoil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(propilcarbamoil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[metil-[1-(fenilcarbamoil)piperidin-4-il]amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)oxifenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[1-(4,4-difluorociclohexil)-4-fluoroindazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[4-fluoro-1-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)indazol-6-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-pirrolidin-1-ilsulfonilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(azetidin-1-ilsulfonil)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)sulfamoil]fenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-(4-metil-3-pirrolidin-1-ilsulfonilfenil)prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-(5-pirrolidin-1-ilsulfonilpiridin-3-il)prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[4-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(terc-butilsulfamoil)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-[3-(propan-2-ilsulfamoil)fenil]prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-(etilsulfamoil)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[3-(metilsulfamoil)fenil]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-(3-piperidin-1-ilsulfonilfenil)prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(E)-1-(3-pirrolidin-1-ilsulfonilfenil)prop-1-en-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-ciclopropilsulfonilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(ciclopropilsulfonilamino)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3S)-3-(metanosulfonamido)pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(3S)-3-[(2-metoxiacetil)amino]pirrolidin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(E)-1-[1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]prop-1-en-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-(trideuteriometil)piperazin-1-carboxilato de [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-(piridin-4-ilmetil)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-(pirimidin-4-ilmetil)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

morfolin-4-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-[2-(dimetilamino)etil]carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metil-1,4-diazepan-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-[(4-metoxifenil)metil]carbamato de [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]carbamato de [(2R,3R,4E,6R,7S,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

3-oxopiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

(3R)-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

3,3,4-trimetilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-piridin-4-ilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-ciclohexilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-[2-(4-hidroxifenil)etil]-N-metilcarbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

7-metil-1,7-diazaespiro[3.5]nonan-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-fluoro-5-morfolinofenil)prop-1-en-2-il)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo;

N-(3-morfolin-4-ilpropil)carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-[2-(dimetilamino)etil]carbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-(2-cianoetil)-N-metilcarbamato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

3,3,4-trimetilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

(3R)-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(dimetilsulfamoilamino)-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[(2-metoxiacetil)amino]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[(2-ciclopropilacetil)amino]-5-fluorofenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-[(3-hidroxifenil)metil]piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-fluoro-5-[4-(2-pirazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-fluorobenzotriazol-5-il]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-[[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil]oximetil]fenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

2-oxa-7-azaespiro[3.4]octan-7-carboxilato de [3-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)oxi-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]prop-1-enil]fenil]metilo;

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[2-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piridin-4-il]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

morfolin-4-carboxilato de [3-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)oxi-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]prop-1-enil]fenil]metilo;

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-(dimetilcarbamoiloximetil)fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-[[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonil]oximetil]fenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-[3-[[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-carbonil]oximetil]fenil]prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-[(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)oximetil]fenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-2-[(E)-1-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)prop-1-en-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-piperidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-2-[(E)-1-[3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil]prop-1-en-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

ácido 2-[4-[3-fluoro-5-[(E)-2-[(2S,3S,4E,6R,7S,10R)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-6-(piperazin-1-carboniloxi)-1-oxaciclododec-4-en-2-il]prop-1-enil]fenil]piperazin-1-il]acético;

4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-(dimetilamino)fenil)prop-1-en-2-il)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo;

piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(3-(dimetilamino)fenil)prop-1-en-2-il)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo;

piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-2-((E)-1-(5-cloropiridin-3-il)prop-1-en-2-il)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo;

piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6R,7S,10R,E)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-((E)-1-(3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)prop-1-en-2-il)oxaciclododec-4-en-6-ilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

51. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-50, donde dicho compuesto comprende más de aproximadamente el 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto.

52. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-50, donde dicho compuesto comprende más de aproximadamente el 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto.

53. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-50, donde dicho compuesto comprende más de aproximadamente el 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto.

54. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-50, donde dicho compuesto comprende más de aproximadamente el 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto.

55. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54.

56. La composición farmacéutica de la reivindicación 55, donde dicha composición se formula para administración intravenosa, oral, subcutánea o intramuscular.

57. La composición farmacéutica de la reivindicación 56, donde dicha composición se formula para administración oral.

58. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 55-57, donde el cáncer se elige entre síndrome mielodisplásico, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mieloide aguda, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de mama, melanoma uveal, cáncer gástrico, colangiocarcinoma y cáncer de pulmón.

59. El método de la reivindicación 58, donde dicho cáncer se elige entre síndrome mielodisplásico, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielomonocítica crónica, y leucemia mieloide aguda.

60. El método de la reivindicación 58, donde dicho cáncer es síndrome mielodisplásico.

61. El método de la reivindicación 58, donde dicho cáncer es leucemia mielomonocítica crónica.

62. El método de la reivindicación 58, donde dicho cáncer es leucemia mieloide aguda.

63. El método de la reivindicación 58, donde dicho cáncer es leucemia linfocítica crónica.

64. El método de la reivindicación 58, donde dicho cáncer es leucemia linfoblástica aguda.

65. El método de la reivindicación 58, donde dicho cáncer es cáncer de endometrio.

66. El método de la reivindicación 58, donde dicho cáncer es cáncer de ovario.

67. El método de la reivindicación 58, donde dicho cáncer es cáncer de mama.

68. El método de la reivindicación 58, donde dicho cáncer es melanoma uveal.

69. El método de la reivindicación 58, donde dicho cáncer es cáncer gástrico.

70. El método de la reivindicación 58, donde dicho cáncer es colangiocarcinoma.

71. El método de la reivindicación 58, donde dicho cáncer es cáncer de pulmón.

72. El método de la reivindicación 58, donde dicho cáncer es cáncer de colon.

73. El método de la reivindicación 58, donde dicho cáncer es cáncer de páncreas.

74. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 58-73, donde dicho cáncer es positivo para una o más mutaciones en un gen o proteína de espliceosoma.

75. El método de la reivindicación 74, donde dicho gen o proteína de espliceosoma se elige entre subunidad 1 del factor de empalme 3B (SF3B1), factor 1 auxiliar de ARN nuclear pequeño U2 (U2AF1), factor de empalme 2 rico en serina/arginina (SRSF2), motivo de unión a ARN de dedo de cinc (tipo CCCH) y rico en serina/arginina 2 (ZRSR2), factor de empalme 8 de procesamiento de pre-ARNm (PRPF8), factor 2 auxiliar de ARN nuclear pequeño U2 (U2AF2), factor de empalme 1 (SF1), subunidad 1 del factor de empalme 3a

(SF3A1), homólogo B del factor 40 de procesamiento de pre-ARNm PRP40 (PRPF40B), proteína 10 del motivo de unión a ARN (RBM10), proteína 1 de unión a poli(rC) (PCBP1), factor de empalme 1 de pre-ARN de cuello torcido (CRNKL1), helicasa 9 de caja DEAH (Asp-Glu-Ala-His) (DHX9), peptidil-propil cis-trans isomerasa tipo 2 (PPIL2), proteína 22 del motivo de unión a ARN (RBM22), ribonucleoproteína nuclear pequeña Sm D3 (SNRPD3), helicasa de ARN dependiente de ATP probable DDX5 (DDX5), helicasa de ARN dependiente de ATP del factor de empalme de pre-ARNm DHX15 (DHX15), y proteína 1 de unión a poliadenilato (PABPC1).

76. El método de la reivindicación 75, donde el gen o proteína de espliceosoma es la subunidad 1 del factor de empalme 3B.

77. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 55-57, y al menos una terapia adicional.

78. El método de la reivindicación 77, donde la al menos una terapia adicional comprende al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco terapias adicionales.

79. El método de la reivindicación 77, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 55-57 y/o la al menos

una terapia adicional se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, con respecto a una dosificación estándar de un compuesto de Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y/o la al menos una terapia adicional.

80. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 77 a 79, donde el al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 55-57 y/o la al menos una terapia adicional se administra al menos un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 % menos frecuentemente, con respecto a un régimen de dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 55-57 y/o la al menos una terapia adicional.

81. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 77 a 80, donde la cantidad administrada y/o la dosificación del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 55-57 y/o la al menos una terapia adicional, dan como resultado una menor toxicidad sistémica y/o una mejor tolerancia.

82. El método de la reivindicación 77, donde la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los

mismos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 55-57, se inicia antes de la administración de la al menos una terapia adicional.

83. El método de la reivindicación 77, donde la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 55-57, se inicia después de la administración de la al menos una terapia adicional.

84. El método de la reivindicación 77, donde la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 55-57, se inicia al mismo tiempo que la administración de la al menos una terapia adicional.

85. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 77 a 84, donde la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 55-57, se repite al menos una vez después de la administración inicial.

86. El método de la reivindicación 85, donde la cantidad del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 55-57, usada para la administración repetida, se reduce con

respecto a la cantidad utilizada para la administración inicial.

87. El método de la reivindicación 85, donde la cantidad del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 55-57, usada para la administración repetida, se reduce con respecto a una dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 55-57.

88. El método de la reivindicación 85, donde la cantidad del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 55-57, usada para la administración repetida, se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, con respecto a una dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 55-57.

89. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 77 a 88, donde la administración de la al menos una terapia adicional se repite al menos una vez después de la administración inicial.

90. El método de la reivindicación 89, donde la cantidad de la al menos una terapia adicional usada para la administración repetida, se reduce con respecto a la cantidad utilizada para la administración inicial.

91. El método de la reivindicación 89, donde la cantidad de la al menos una terapia adicional usada para la administración repetida, se reduce con respecto a una dosificación estándar de la al menos una terapia adicional.

92. El método de la reivindicación 89, donde la cantidad de la al menos una terapia adicional usada para la administración repetida, se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, con respecto a una dosificación estándar de la al menos una terapia adicional.

93. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 77 a 92, donde la administración repetida del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 55-57, es concurrente con la administración repetida de la al menos una terapia adicional.

94. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 77 a 92, donde la administración repetida del al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 55-57, es secuencial o escalonada con la administración repetida de la al menos una terapia adicional.

95. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 77 a 94, donde la al menos una terapia

adicional comprende administrar un inhibidor de puntos de control.

96. El método de la reivindicación 95, donde el sujeto es intolerante, no responde o responde mal al inhibidor de puntos de control cuando se administra en solitario.

97. El método de la reivindicación 95, donde el inhibidor de puntos de control se dirige a CTLA4, PD1, PDL1, OX40, CD40, GITR, LAG3, TIM3 y/o KIR.

98. El método de la reivindicación 95, donde el inhibidor de puntos de control se dirige a CTLA4, OX40, CD40 y/o GITR.

99. El método de la reivindicación 97 o la reivindicación 98, donde el inhibidor de puntos de control comprende un inhibidor de la vía del antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA4).

100. El método de la reivindicación 99, donde el inhibidor de CTLA4 es un anticuerpo anti-CTLA4.

101. El método de la reivindicación 100, donde el anticuerpo anti-CTLA4 es ipilimumab.

102. El método de la reivindicación 97 o la reivindicación 98, donde el inhibidor de puntos de control comprende un inhibidor de la vía de muerte programada 1 (PD1).

103. El método de la reivindicación 102, donde el inhibidor de PD1 es un anticuerpo anti-PD1.

104. El método de la reivindicación 103, donde el anticuerpo anti-PD1 es nivolumab.

105. El método de la reivindicación 102, donde el inhibidor de PD1 es un anticuerpo anti-PDL1.

106. El método de la reivindicación 105, donde el anticuerpo anti-PDL1 es atezolizumab.

107. El método de la reivindicación 97 o la reivindicación 98, donde el inhibidor de puntos de control comprende un inhibidor de CTLA4 y un inhibidor de PD1.

108. El método de la reivindicación 107, donde el inhibidor de CTLA4 es un anticuerpo anti-CTLA4.

109. El método de la reivindicación 108, donde el anticuerpo anti-CTLA4 es ipilimumab.

110. El método de la reivindicación 107 o la reivindicación 108, donde el inhibidor de PD1 es un anticuerpo anti-PD1.

111. El método de la reivindicación 110, donde el anticuerpo anti-PD1 es nivolumab.

112. El método de la reivindicación 107 o la reivindicación 108, donde el inhibidor de PD1 es un anticuerpo anti-PDL1.

113. El método de la reivindicación 112, donde el anticuerpo anti-PDL1 es atezolizumab.

114. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 77 a 94, donde la al menos una terapia adicional comprende administrar una citocina o un análogo de citocina.

115. El método de la reivindicación 114, donde el sujeto es intolerante, no responde o responde mal a la citocina o al análogo de citocina cuando se administra en solitario.

116. El método de la reivindicación 114, donde la citocina o el análogo de citocina comprenden un potenciador de linfocitos T.

117. El método de la reivindicación 114, donde la citocina o el análogo de citocina comprenden IL-2, IL-10, IL-12, IL-15, IFNã, y/o TNFá.

118. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 77 a 94, donde la al menos una terapia adicional comprende linfocitos T dirigidos a tumor genomanipulados.

119. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 77 a 118, donde el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 150 mutaciones o menos.

120. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 77 a 119, donde el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 100 mutaciones o menos.

121. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 77 a 120, donde el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 50 mutaciones o menos.

122. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 77 a 121, donde el cáncer es una neoplasia hematológica o un tumor sólido. El método de la reivindicación 122, donde la neoplasia hematológica se elige entre una neoplasia de linfocitos B, una leucemia, un linfoma, y un mieloma.

123. El método de la reivindicación 122 o la reivindicación 123, donde la neoplasia hematológica se elige entre leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple.

124. El método de la reivindicación 122, donde el tumor sólido se elige entre cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de útero, carcinoma del conducto salival, melanoma, cáncer de colon, y cáncer de esófago.

125. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 77 a 121, donde el cáncer se elige entre

síndrome mielodisplásico, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mieloide aguda, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de mama, melanoma uveal, cáncer gástrico, colangiocarcinoma y cáncer de pulmón.

126. Un método para inducir al menos un neoantígeno, que comprende poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 55-57, induciendo así la producción de al menos un neoantígeno.

127. El método de la reivindicación 126, donde la célula neoplásica está presente en un cultivo celular *in vitro*.

128. El método de la reivindicación 126 o la reivindicación 127, donde la célula neoplásica se obtiene de un sujeto.

129. El método de la reivindicación 126, donde la célula neoplásica está presente en un sujeto.

130. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 126 a 129, donde la célula neoplásica se deriva de una neoplasia hematológica o un tumor sólido.

131. El método de la reivindicación 130, donde la neoplasia hematológica se selecciona de una neoplasia de linfocitos B, una leucemia, un linfoma, y un mieloma.

132. El método de la reivindicación 130 o la reivindicación 131, donde la neoplasia hematológica se selecciona de leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple.

133. El método de la reivindicación 130, donde el tumor sólido se selecciona de cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de útero, carcinoma del conducto salival, melanoma, cáncer de colon, y cáncer de esófago.

134. Un método para inducir al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T en un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 55-57.

135. Un método para tratar un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 55-57, donde la administración del al menos un compuesto o la composición farmacéutica induce al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T.

136. El método de la reivindicación 135, donde la cantidad del al menos un compuesto o la composición farmacéutica administrada se reduce debido a la inducción de al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T, con respecto a una dosificación estándar del al menos un compuesto o la composición farmacéutica.

137. El método de la reivindicación 136, donde la cantidad administrada del al menos un compuesto o la

composición farmacéutica se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, con respecto a una dosificación estándar del al menos un compuesto o la composición farmacéutica.

138. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 135 a 137, donde el al menos un compuesto o la composición farmacéutica se administra al menos un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 % menos frecuentemente, con respecto a un régimen de dosificación estándar del al menos un compuesto o la composición farmacéutica.

139. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 135 a 137, donde la cantidad y/o dosificación administrada del al menos un compuesto o la composición farmacéutica dan como resultado una menor toxicidad sistémica y/o una mejor tolerancia.

140. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 134 a 119, que comprende además administrar al menos una terapia adicional.

**RESUMEN**

La presente divulgación proporciona compuestos de pladienolida novedosos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, y métodos para usar los compuestos como agentes terapéuticos. Estos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, particularmente cánceres en los que se sabe que son útiles los agentes que se dirigen al espliceosoma y las mutaciones en el mismo. También se proporcionan en el presente documento métodos para tratar cánceres mediante la administración de al menos un compuesto divulgado en el presente documento y al menos una terapia adicional.

DRS\DRS\ID-927956\WPC15763