

INHIBIDORES DE LA RAS

Antecedentes

- 5 La gran mayoría de los fármacos de moléculas pequeñas actúan uniéndose a un bolsillo funcionalmente importante de una proteína diana, modulando así la actividad de dicha proteína. Por ejemplo, los fármacos para reducir el colesterol conocidos como estatinas se unen al sitio activo de la enzima HMG CoA reductasa, impidiendo así que la enzima se acople a sus sustratos. El hecho de que se conozcan muchos pares de interacción entre fármacos y dianas puede haber inducido a algunos a creer que se
- 10 podría descubrir un modulador de molécula pequeña para la mayoría de las proteínas, si no para todas, siempre que se disponga de una cantidad razonable de tiempo, esfuerzo y recursos. Esto está muy lejos de ser así. Según las estimaciones actuales, sólo un 10% de todas las proteínas humanas son susceptibles de ser tratadas con pequeñas moléculas. Bojadzic y Buchwald, Curr Top Med Chem 18: 674-699 (2019). El otro 90% se considera actualmente refractario o intratable hacia el mencionado
- 15 descubrimiento de fármacos de moléculas pequeñas. Dichas dianas se denominan comúnmente “undruggable”. Estas dianas no tratables incluyen una vasta y en gran medida inexplorada reserva de proteínas humanas de importancia médica. Por lo tanto, existe un gran interés en descubrir nuevas formas de realización moleculares capaces de modular la función de dichas dianas no tratables.
- 20 Está bien establecido en la literatura que las proteínas Ras (K-Ras, H-Ras y N-Ras) desempeñan un papel esencial en varios cánceres humanos y, por lo tanto, son objetivos apropiados para la terapia contra el cáncer. De hecho, las mutaciones en las proteínas Ras representan aproximadamente el 30% de todos los cánceres humanos en los Estados Unidos, muchos de los cuales son mortales. La desregulación de las proteínas Ras por mutaciones activadoras, sobreexpresión o activación ascendente
- 25 es común en los tumores humanos, y las mutaciones activadoras de Ras se encuentran frecuentemente en el cáncer humano. Por ejemplo, las mutaciones activadoras en el codón 12 de las proteínas Ras funcionan inhibiendo las tasas de hidrólisis intrínseca y dependiente de la proteína activadora de la GTPasa (GAP) de GTP, lo que desvía significativamente la población de proteínas mutantes Ras hacia el estado “on” (unido a GTP) (Ras(ON)), lo que conduce a la señalización oncogénica MAPK. En
- 30 particular, Ras muestra una afinidad picomolar por GTP, lo que permite que Ras se active incluso en presencia de bajas concentraciones de este nucleótido. Las mutaciones en los codones 13 (por ejemplo, G13D) y 61 (por ejemplo, Q61K) de Ras también son responsables de la actividad oncogénica en algunos cánceres.

A pesar de los amplios esfuerzos de descubrimiento de fármacos contra Ras durante las últimas décadas, solo se ha aprobado un fármaco dirigido al mutante K-Ras G12C (sotorasib). Se necesitan más esfuerzos para descubrir otros medicamentos contra los cánceres provocados por otras mutaciones de Ras.

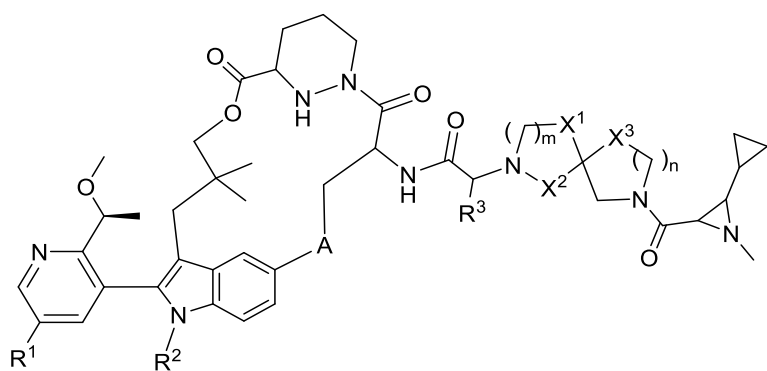
5

Compendio

En el presente documento se proporcionan inhibidores de Ras. El enfoque descrito aquí implica la formación de un complejo de tres componentes de alta afinidad, o conjugado, entre un ligando sintético y dos proteínas intracelulares que no interactúan en condiciones fisiológicas normales: la proteína objetivo de interés (por ejemplo, Ras), y una chaperona citosólica ampliamente expresada (proteína presentadora) en la célula (por ejemplo, ciclofilina A). Más específicamente, en algunas formas de realización, los inhibidores de Ras descritos en el presente documento inducen un nuevo bolsillo de unión en Ras impulsando la formación de un tricomplejo de alta afinidad, o conjugado, entre la proteína Ras y la chaperona citosólica ampliamente expresada, la ciclofilina A (CYPA). Sin estar limitados por la teoría, los inventores creen que una de las formas en que los compuestos de la invención y los complejos, o conjugados, que forman tienen un efecto inhibitor sobre Ras es mediante la oclusión estérica del sitio de interacción entre Ras y las moléculas efectoras posteriores, como RAF y PI3K, que son necesarias para propagar la señal oncogénica.

20

Como tal, en algunas formas de realización, la invención presenta un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de la fórmula estructural I:



Fórmula I

25

en donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de

5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

cada uno de X^1 , X^2 y X^3 se selecciona independientemente de CH_2 , CF_2 , $C=O$ u O ;

m es 1 o 2;

n es 0 o 1;

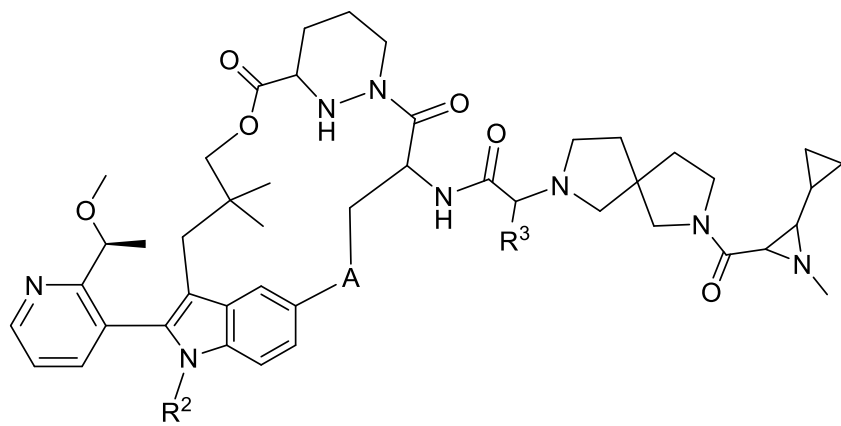
- 5 R^1 es hidrógeno, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

R^3 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

- 10 y donde cada hidrógeno se enriquece opcionalmente, de manera independiente, isotópicamente por deuterio.

En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de la fórmula estructural II:



15

Fórmula II

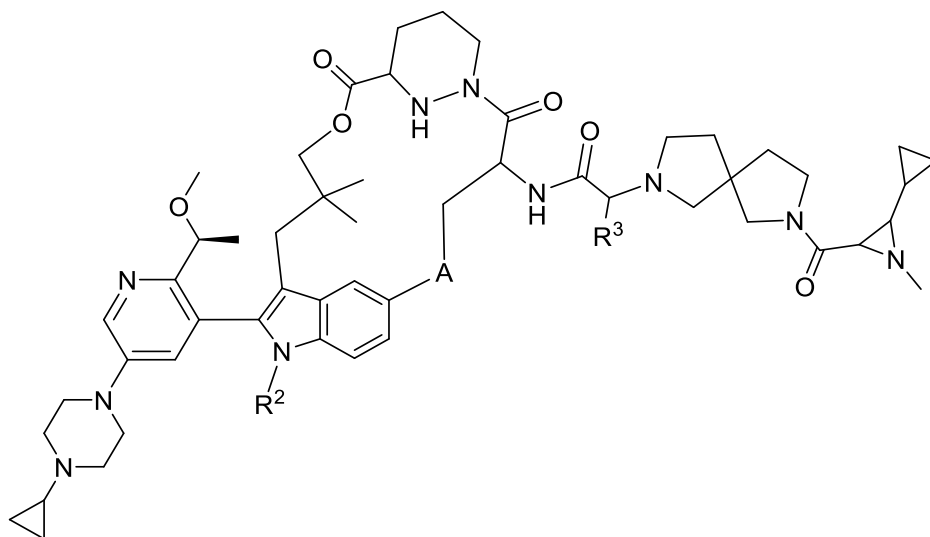
en donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

R^3 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

- 25 y donde cada hidrógeno se enriquece opcionalmente, de manera independiente, isotópicamente por deuterio.

En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de la fórmula estructural V:



5

Fórmula V

en donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; y

R^3 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

y donde cada hidrógeno se enriquece opcionalmente, de manera independiente, isotópicamente por deuterio.

15

En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de la fórmula estructural VI:

Fórmula VI

5 en donde A es heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

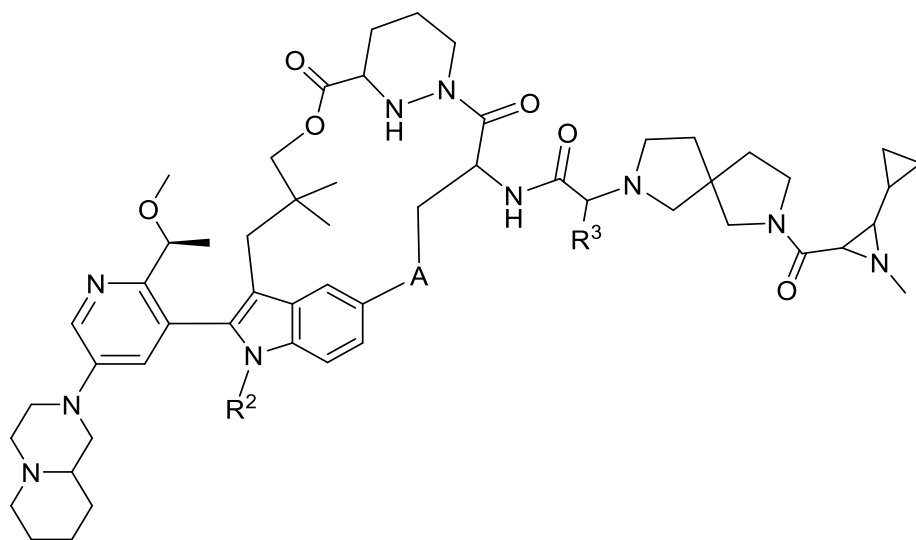
R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

R³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

10 heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,
y donde cada hidrógeno se enriquece opcionalmente, de manera independiente, isotópicamente por deuterio.

En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de la fórmula estructural VII:

15 aceptable, de la fórmula estructural VII:



Fórmula VII

- 5 en donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;
 R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y
 R³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o
 10 heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,
 y donde cada hidrógeno se enriquece opcionalmente, de manera independiente, isotópicamente por deuterio.

- En algunas formas de realización, la invención también caracteriza un compuesto o su sal
 15 farmacéuticamente aceptable, seleccionado de la Tabla 1 o la Tabla 2.

- También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula I, la Fórmula II, la Fórmula V, la Fórmula VI o la Fórmula VII, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. También se proporcionan composiciones
 20 farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Tabla 1 o la Tabla 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se proporciona un método de tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesita, en donde el método comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto

de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas formas de realización, se proporciona un método de tratamiento de un trastorno relacionado con la proteína Ras en un sujeto que lo necesita, en donde el método comprende la administración al
5 sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además, se proporciona un método para inhibir una proteína Ras en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus
10 sales farmacéuticamente aceptables.

Se contempla específicamente que cualquier limitación discutida con respecto a una forma de realización de la invención puede aplicarse a cualquier otra forma de realización de la invención. Además, cualquier compuesto o composición de la invención puede utilizarse en cualquier método de la invención, y
15 cualquier método de la invención puede utilizarse para producir o utilizar cualquier compuesto o composición de la invención.

Definiciones y términos químicos

En esta solicitud, a menos que se deduzca claramente del contexto, (i) el término “un” significa “uno o más”; (ii) el término “o” se utiliza para significar “y/o” a menos que se indique explícitamente que se refiere a las alternativas solamente o que las alternativas son mutuamente excluyentes, aunque la invención apoya una definición que se refiere solo a las alternativas y a “y/o”; (iii) los términos “que comprende” y “que incluye” se entienden que abarcan los componentes o pasos detallados ya sea que
20 se presenten por sí mismos o junto con uno o más componentes o pasos adicionales; y (iv) cuando se proporcionan rangos, se incluyen los puntos finales.

Tal como se utiliza aquí, el término “aproximadamente” se usa para indicar que un valor incluye la desviación estándar de error para el dispositivo o método que se emplea para determinar el valor. En determinadas formas de realización, el término “aproximadamente” se refiere a un intervalo de valores
30 que caen dentro del 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, o menos en cualquier dirección (mayor que o menor que) de un valor establecido, a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto (por ejemplo, cuando dicho número excedería el 100% de un valor posible).

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “adyacente” en el contexto de la descripción de átomos adyacentes se refiere a átomos bivalentes que están directamente conectados por un enlace covalente.

5

Un “compuesto de la presente invención” y términos similares como se utilizan en el presente documento, ya sea explícitamente señalado o no, se refiere a los inhibidores de Ras descritos en el presente documento, incluidos los compuestos de cualesquiera de la Fórmula I a la Fórmula VII, o subfórmulas de estas, y compuestos de la Tabla 1 o la Tabla 2, así como sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables), solvatos, hidratos, estereoisómeros (incluidos atropisómeros) y tautómeros de estos.

10

El término “tipo salvaje” se refiere a una entidad que tiene una estructura o actividad tal como se encuentra en la naturaleza en un estado o contexto “normal” (en contraste con el mutante, enfermo, alterado, etc.). Los expertos en la técnica comprenderán que los genes y polipéptidos de tipo salvaje existen a menudo en múltiples formas diferentes (por ejemplo, alelos).

15

Los expertos en la técnica apreciarán que ciertos compuestos descritos en el presente documento pueden existir en una o más formas isoméricas (por ejemplo, estereoisómeros, isómeros geométricos, atropisómeros, tautómeros) o isotópicas (por ejemplo, en las que uno o más átomos han sido sustituidos por un isótopo diferente del átomo, como el hidrógeno sustituido por el deuterio). A menos que se indique lo contrario o quede claro por el contexto, puede entenderse que una estructura representada representa cualquiera de estas formas isoméricas o isotópicas, individualmente o en combinación.

20

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, tener uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, como los enantiómeros y diastereómeros, están previstos a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos para preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos son conocidos en la técnica, como por ejemplo por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla

25

30

de isómeros o como formas isoméricas separadas.

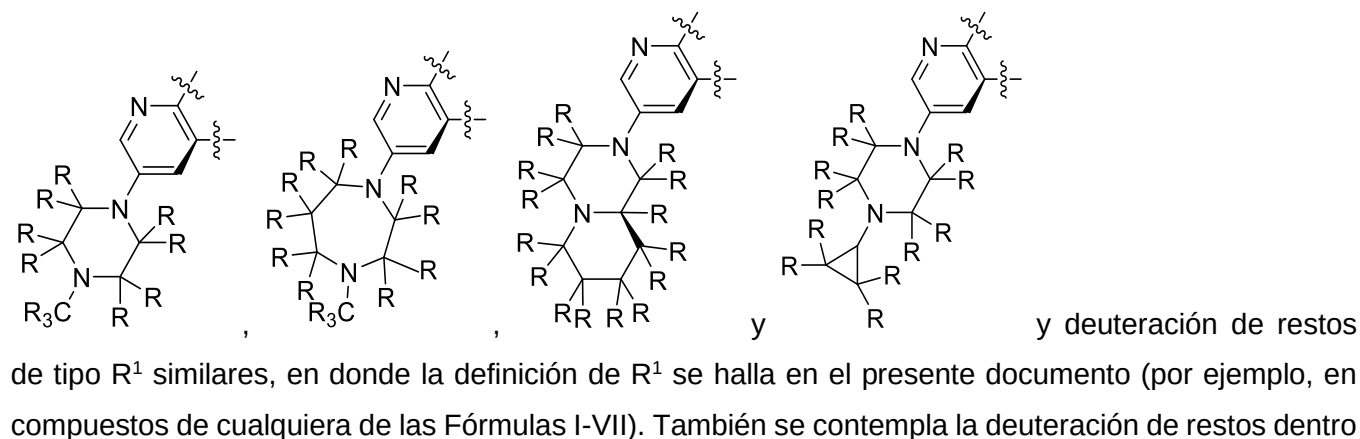
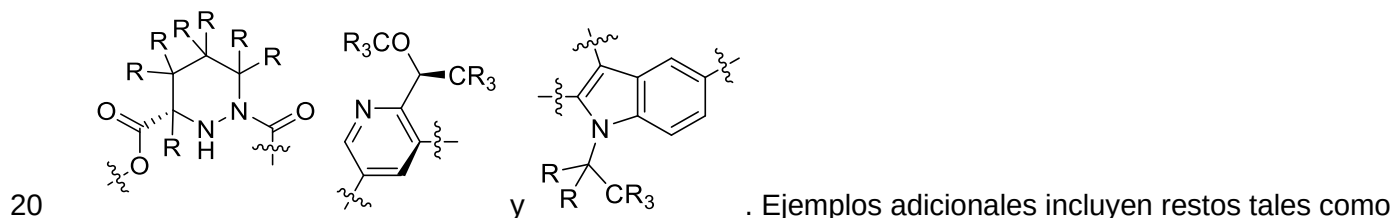
En algunas formas de realización, uno o más compuestos descritos en el presente documento pueden existir en diferentes formas tautoméricas. Como se desprende del contexto, a menos que se excluya explícitamente, las referencias a dichos compuestos abarcan todas esas formas tautoméricas. En algunas formas de realización, las formas tautoméricas resultan de la permuta de un enlace simple con un enlace doble adyacente y la migración concomitante de un protón. En ciertas formas de realización, una forma tautomérica puede ser un tautómero prototrópico, que es un estado de protonación isomérico que tiene la misma fórmula empírica y carga total que una forma de referencia. Ejemplos de elementos con formas tautoméricas prototrópicas son los pares de enol cetónico, pares de ácido imídico amídico, pares de lactim lactámico, pares de ácido imídico amídico, pares de imina enamina, y formas anulares en las que un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, tales como, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H-1,2,4-triazol, 1H- y 2H-isoindol, y 1H- y 2H-pirazol. En algunas formas de realización, las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o estar estéricamente bloqueadas en una forma por sustitución apropiada. En ciertas formas de realización, las formas tautoméricas resultan de la interconversión acetal.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también incluyen compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Los isótopos ejemplares que pueden incorporarse a los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Los compuestos marcados isotópicamente (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) pueden ser útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos o sustratos. Los isótopos tritiados (es decir, ^3H) y de carbono 14 (es decir, ^{14}C) pueden ser útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, como el deuterio (es decir, ^2H), puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, un aumento de la vida media in vivo o una reducción de los requisitos de dosificación). En algunas formas de realización, uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por ^2H o ^3H , o uno o más átomos de carbono se sustituyen por carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C . Los isótopos emisores de positrones como el ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , y ^{18}F son útiles para los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Las preparaciones de compuestos marcados isotópicamente son conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los divulgados para los compuestos de la presente

invención descritos en el presente documento, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

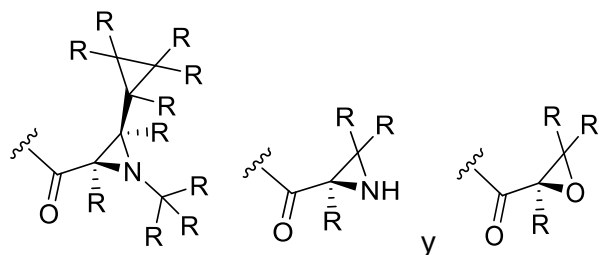
Tal como se usa de manera intercambiable en la presente, “sustituido con deuterio”, “deuterado” o “enriquecido con deuterio” hace referencia a un compuesto de la invención o a un resto de este, con un nivel de deuterio (D o 2H) que se enriqueció de forma que resulte mayor que 0,015%, la abundancia natural del deuterio. En determinadas formas de realización, una composición de la invención tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos 5 (0,075% de incorporación de deuterio), por ejemplo, al menos 10 (0,15% de incorporación de deuterio). En otras formas de realización, una composición tiene un factor de enriquecimiento isotópico de al menos 50 (0,75% de incorporación de deuterio), al menos 500 (7,5% de incorporación de deuterio), al menos 2000 (30% de incorporación de deuterio), al menos 3000 (45% de incorporación de deuterio), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio) o al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio).

Ejemplos no limitantes de elementos que pueden contener una o más sustituciones de deuterio en compuestos de la presente invención, donde cualquier posición “R” puede ser deuterio (D), incluyen



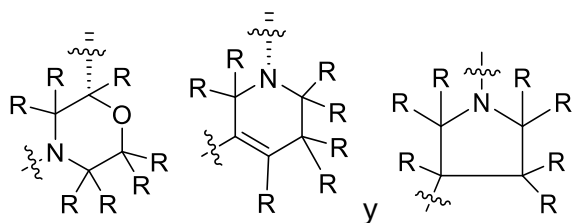
de un grupo de reticulación (por ejemplo, un resto de aziridina opcionalmente sustituido) en los compuestos de la presente invención, donde el grupo de reticulación se define en el presente documento (véanse, por ejemplo, las fórmulas genéricas I–VII y sus subfórmulas, así como los ejemplos específicos de W descritos en el presente documento, como

5



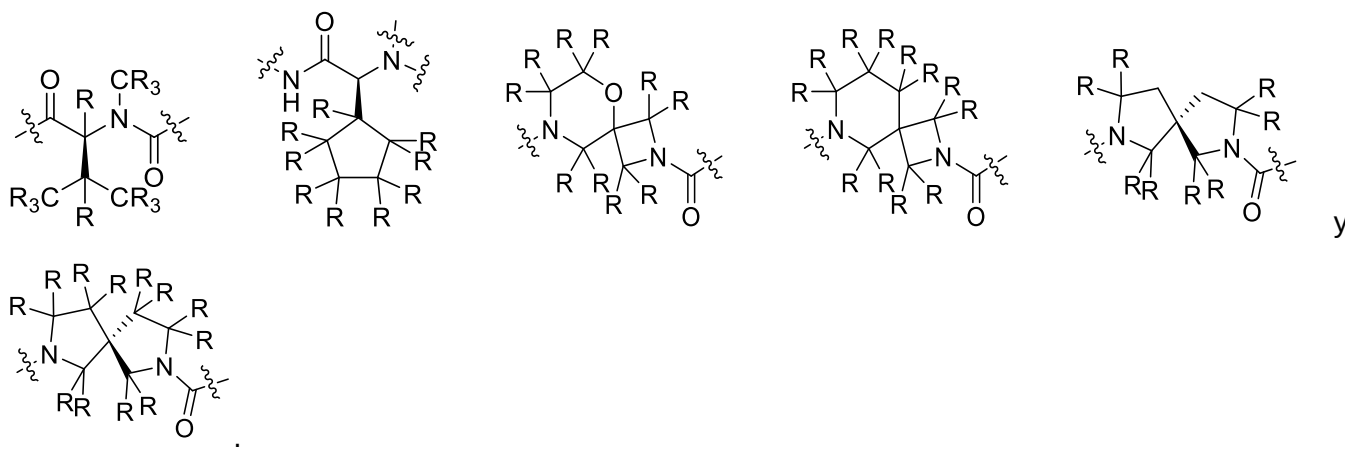
). Además, también se contempla la deuteración de posiciones disponibles en cualquier resto A de los compuestos de las fórmulas aquí descritas, como por ejemplo

10

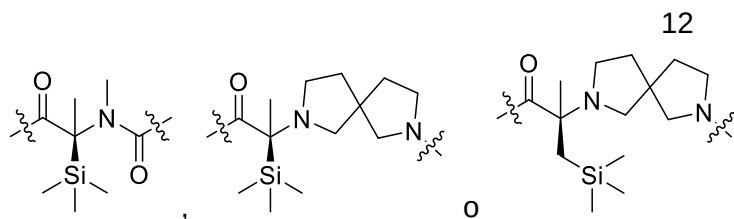


. Además, la sustitución de deuterio también puede tener lugar en los compuestos de la presente invención en la posición del enlazador de los compuestos de las Fórmulas descritas en el presente documento, como

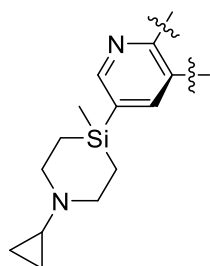
15



En otra forma de realización, también se contempla la sustitución de sililación como en la posición del enlazador como sigue:



restos tales como . Ejemplos adicionales de sililación incluyen



5 y la sustitución por sililación de restos similares de tipo R^1 , donde la definición de R^1 se halla en el presente documento (por ejemplo, en los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I-VII).

Como se conoce en la técnica, muchas entidades químicas pueden adoptar una variedad de formas sólidas diferentes como, por ejemplo, formas amorfas o formas cristalinas (por ejemplo, polimorfos, hidratos, solvatos). En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en cualquiera de dichas formas, incluyendo cualquier forma sólida. En algunas formas de realización, los compuestos descritos o representados en el presente documento pueden proporcionarse o utilizarse en forma de hidrato o solvato.

En varios lugares de la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de los compuestos de la presente invención se divulgan en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la presente invención incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de dichos grupos y intervalos. Por ejemplo, el término “alquilo C_1-C_6 ” pretende específicamente divulgar individualmente el metilo, el etilo, el alquilo C_3 , el alquilo C_4 , el alquilo C_5 y el alquilo C_6 . Además, cuando un compuesto incluye una pluralidad de posiciones en las que los sustituyentes se divulgan en grupos o en rangos, a menos que se indique lo contrario, la presente invención pretende abarcar compuestos individuales y grupos de compuestos (por ejemplo, géneros y subgéneros) que contienen todas y cada una de las subcombinaciones individuales de miembros en cada posición.

El término “X opcionalmente sustituido” (por ejemplo, “alquilo opcionalmente sustituido”) pretende ser equivalente a “X, donde X está opcionalmente sustituido” (por ejemplo, “alquilo, donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido”). No se pretende significar que la característica “X” (por ejemplo, alquilo) per

se sea opcional. Como se describe en el presente documento, ciertos compuestos de interés pueden contener una o más moléculas “opcionalmente sustituidas”. En general, el término “sustituido”, ya sea precedido por el término “opcionalmente” o no, significa que uno o más hidrógenos de la fracción designada se sustituyen por un sustituyente adecuado, por ejemplo, cualquiera de los sustituyentes o grupos descritos en el presente documento. A menos que se indique lo contrario, un grupo “opcionalmente sustituido” puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede ser sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Por ejemplo, en el término “alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido–heteroarilo C₂–C₉”, la porción de alquilo, la porción de heteroarilo, o ambas, pueden estar opcionalmente sustituidas. Las combinaciones de sustituyentes previstas en la presente divulgación son preferentemente aquellas que dan lugar a la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término “estable”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a los compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección y, en ciertas formas de realización, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines divulgados en el presente documento.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo “opcionalmente sustituido” pueden ser, independientemente, deuterio; halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede estar sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede estar sustituido con R° ; $-CH=CHPh$, que puede estar sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ –piridilo, que puede estar sustituido con R° ; heterocicloalquilo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros (por ejemplo piridilo); cicloalquilo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo); $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)-N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)-N(R^\circ)-S(O)_2-R^\circ$; $-C(NCN)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)NR^\circ_2$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-P(O)(OR^\circ)_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; $-OP(O)(OR^\circ)R^\circ$; $-SiR^\circ_3$; $-(alquilen\ C_1-C_4\ lineal\ o\ ramificado)O-N(R^\circ)_2$; o $-$

(alquilenO C₁–C₄ lineal o ramificado)C(O)O–N(R°)₂, en donde cada R° puede estar sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, –alifático C₁–C₆, –CH₂Ph, –O(CH₂)_{0–1}Ph, –CH₂–(anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros) o a de anillo arilo o saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 6 miembros con 0–4 heteroátomos seleccionados de modo independiente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de R°, tomadas junto con su(s) átomo(s) intermedio(s), forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 12 miembros con 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede estar sustituido como se define a continuación.

- 10 Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intervinientes), pueden ser, de modo independiente, halógeno, –(CH₂)_{0–2}R°, –(haloR°), –(CH₂)_{0–2}OH, –(CH₂)_{0–2}OR°, –(CH₂)_{0–2}CH(OR°)₂; –O(haloR°), –CN, –N₃, –(CH₂)_{0–2}C(O)R°, –(CH₂)_{0–2}C(O)OH, –(CH₂)_{0–2}C(O)OR°, –(CH₂)_{0–2}SR°, –(CH₂)_{0–2}SH, –(CH₂)_{0–2}NH₂, –(CH₂)_{0–2}NHR°, –(CH₂)_{0–2}NR°₂, –NO₂, –SiR°₃, –OSiR°₃, –C(O)SR°, –(alquilenO C₁–C₄ lineal o ramificado)C(O)OR° o –SSR° en donde cada R° no está sustituido o, cuando va precedido de “halo”, está sustituido únicamente con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente entre C₁–4 alifáticos, CH₂Ph, O(CH₂)_{0–1}Ph, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5–6 miembros que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen =O y =S.

20

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo “opcionalmente sustituido” incluyen los siguientes: =O, =S, =NNR°₂, =NNHC(O)R°, =NNHC(O)OR°, =NNHS(O)₂R°, =NR°, =NOR°, –O(C(R°)₂)_{2–3}O– o –S(C(R°)₂)_{2–3}S–, en donde cada ocurrencia independiente de R° se selecciona entre hidrógeno, C₁–C₆ alifático que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5–6 miembros no sustituido que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que se unen a los carbonos sustituibles vecinales de un grupo “opcionalmente sustituido” incluyen: –O(C(R°)₂)_{2–3}O–, en donde cada ocurrencia independiente de R° se selecciona de entre hidrógeno, C₁–C₆ alifático que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arílico de 5–6 miembros no sustituido que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

30

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R° incluyen halógeno, –R°, –(haloR°), –OH, –OR°, –O(haloR°), –CN, –C(O)OH, –C(O)OR°, –NH₂, –NHR°, –NR°₂ o –NO₂, en donde cada R° no está

sustituido o cuando está precedido por “halo” está sustituido sólo con uno o más halógenos, y es independientemente C_1 - C_4 alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arílico de 5 a 6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

5

Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo “opcionalmente sustituido” incluyen $-R^+$,

$NR^+_{t_2}$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2NR^+_{t_2}$, $-C(S)NR^+_{t_2}$, $-C(NH)NR^+_{t_2}$ o $-N(R^+)S(O)_2R^+$; en donde cada R^+ es independientemente hidrógeno, alifático C_1 - C_6 que puede

10

sustituirse tal como se define a continuación, $-OPh$ no sustituido, o un anillo de 3 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de R^+ , tomadas junto con su(s) átomo(s) intermedio(s) forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 12 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

15

Los sustituyentes adecuados en un grupo alifático de R^+ son independientemente halógeno, $-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_{t_2}$ o $-NO_2$, en donde cada $R^\bullet$ no está sustituido o cuando está precedido por “halo” está sustituido sólo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_1 - C_4 , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ o un anillo de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo que tiene 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R^+ incluyen $=O$ y $=S$.

20

25

El término “acetilo,” como se usa en el presente documento, se refiere al grupo $-C(O)CH_3$.

El término “alcoxi,” como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-O$ -alquilo C_1 - C_{20} , en donde en el que el grupo alcoxi está unido al resto del compuesto a través de un átomo de oxígeno.

30

El término “alquilo”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente saturado, recto o ramificado, que contiene de 1 a 20 (por ejemplo, de 1 a 10 o de 1 a 6) carbonos. En algunas formas de realización, un grupo alquilo no está ramificado (es decir, es lineal); en algunas formas de realización, un grupo alquilo está ramificado. Los grupos alquilo se ejemplifican con, pero no se limitan a, metilo, etilo, n - e isopropilo, n -, sec -, iso - y ter -butilo, y neopentilo.

El término “alquileo”, tal y como se utiliza en el presente documento, representa un grupo hidrocarburo divalente saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno, y se ejemplifica con metileno, etileno, isopropileno y similares.

- 5 El término “alquileo C_x-C_y ” representa grupos alquileños que tienen entre x e y carbonos. Valores ejemplares para x son 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y valores ejemplares para y son 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 (por ejemplo, alquileo C_1-C_6 , C_1-C_{10} , C_2-C_{20} , C_2-C_6 , C_2-C_{10} o C_2-C_{20}). En algunas formas de realización, el alquileo puede estar además sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se define en el presente documento.

10

El término “alqueniilo”, tal como se utiliza en el presente documento, representa grupos monovalentes de cadena lineal o ramificada de, a menos que se especifique lo contrario, de 2 a 20 carbonos (por ejemplo, de 2 a 6 o de 2 a 10 carbonos) que contienen uno o más dobles enlaces de carbono y se ejemplifica con etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo. Los alqueniilos incluyen isómeros *cis* y *trans*. El término “alqueniileo”, tal como se utiliza en el presente documento, representa un grupo de cadena divalente lineal o ramificada de, a menos que se especifique lo contrario, de 2 a 20 carbonos (por ejemplo, de 2 a 6 o de 2 a 10 carbonos) que contiene uno o más dobles enlaces de carbono.

15

- 20 El término “alquiniilo”, tal y como se utiliza en el presente documento, representa grupos monovalentes de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, de 2 a 4, de 2 a 6 o de 2 a 10 carbonos) que contienen un triple enlace carbono-carbono y se ejemplifica con el etilo y el propinilo.

El término “amino”, tal como se utiliza en el presente documento, representa $N(R^+)_2$, por ejemplo, $-NH_2$ y $-N(CH_3)_2$.

25

El término “aminoalquilo”, tal como se utiliza en el presente documento, representa una fracción de alquilo sustituida en uno o más átomos de carbono con una o más fracciones de amino.

- 30 El término “aminoácido”, tal y como se describe en el presente documento, se refiere a una molécula que tiene una cadena lateral, un grupo amino y un grupo ácido (por ejemplo, CO_2H o SO_3H), en la que el aminoácido está unido al grupo molecular padre por la cadena lateral, el grupo amino o el grupo ácido (por ejemplo, la cadena lateral). Tal como se utiliza en el presente documento, el término “aminoácido”, en su sentido más amplio, se refiere a cualquier compuesto o sustancia que pueda incorporarse a una

cadena polipeptídica, por ejemplo, mediante la formación de uno o más enlaces peptídicos. En algunas formas de realización, un aminoácido tiene la estructura general $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{H})(\text{R})-\text{COOH}$. En algunas formas de realización, un aminoácido es un aminoácido natural. En algunas formas de realización, un aminoácido es un aminoácido sintético; en algunas formas de realización, un aminoácido es un aminoácido D; en algunas formas de realización, un aminoácido es un aminoácido L. “Aminoácido estándar” se refiere a cualquiera de los veinte aminoácidos L estándar que se encuentran comúnmente en los péptidos de origen natural. Los aminoácidos ejemplares incluyen la alanina, la arginina, la asparagina, el ácido aspártico, la cisteína, el ácido glutámico, la glutamina, la glicina, la histidina, la hidroxilnorvalina opcionalmente sustituida, la isoleucina, la leucina, la lisina, la metionina, la norvalina, la ornitina, la fenilalanina, la prolina, la pirrolisina, la selenocisteína, la serina, la taurina, la treonina, el triptófano, la tirosina y la valina.

El término “arilo”, tal como se utiliza en el presente documento, representa un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos o multicíclicos monovalentes formados por átomos de carbono, en los que el anillo unido al grupo colgante es aromático. Ejemplos de grupos arilo son el fenilo, el naftilo, el fenantrenilo y el antracenilo. Un anillo de arilo puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de anillo de carbono que dé lugar a una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido, a menos que se especifique lo contrario.

El término “ C_0 ”, tal como se utiliza en el presente documento, representa un enlace. Por ejemplo, parte del término $\text{N}(\text{C}(\text{O})-(\text{alquilen } \text{C}_0-\text{C}_5-\text{H}))$ incluye $\text{N}(\text{C}(\text{O})-(\text{alquilen } \text{C}_0-\text{H}))$, que también está representado por $-\text{N}(\text{C}(\text{O})-\text{H})-$.

Los términos “carbocíclico” y “carbociclilo”, tal y como se utilizan en el presente documento, se refieren a una estructura de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, monovalente y opcionalmente sustituido de 3 a 12 miembros, que puede ser puenteado, fusionado o espirocíclico, en el que todos los anillos están formados por átomos de carbono y al menos un anillo es no aromático. Las estructuras carbocíclicas incluyen grupos cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo. Ejemplos de grupos carbocíclicos son el ciclohexilo, el ciclohexenilo, el cicloocinilo, el 1,2-dihidronaftilo, el 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, el fluorenilo, el indenilo, el indanilo, el decalinilo y similares. Un anillo carbocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo del anillo que dé lugar a una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido, a menos que se especifique lo contrario.

El término “carbonilo”, tal como se utiliza en el presente documento, representa un grupo $\text{C}(\text{O})$, que

también puede representarse como $C=O$.

El término “carboxilo”, tal como se utiliza en el presente documento, significa $-CO_2H$, $(C=O)(OH)$, $COOH$, o $C(O)OH$ o sus homólogos no protonados.

5

El término “ciano”, tal como se utiliza en el presente documento, representa un grupo $-CN$.

10

El término “cicloalquilo”, tal como se utiliza en el presente documento, representa un grupo hidrocarburo cíclico saturado monovalente, que puede estar unido, fusionado o espirocíclico y que tiene de tres a ocho carbonos en el anillo, a menos que se especifique lo contrario, y se ejemplifica con ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

15

El término “cicloalqueno”, tal como se utiliza en el presente documento, representa un grupo hidrocarburo cíclico monovalente, no aromático, saturado, que puede ser puenteado, fusionado o espirocíclico que tiene de tres a ocho carbonos en el anillo, a menos que se especifique lo contrario, y que contiene uno o más dobles enlaces de carbono.

20

El término “diastereómero”, tal como se utiliza en el presente documento, significa estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí y no son superponibles entre sí.

25

El término “enantiómero”, tal como se utiliza en el presente documento, significa cada forma individual ópticamente activa de un compuesto de la invención, que tiene una pureza óptica o un exceso enantiomérico (determinado por métodos estándar en la técnica) de al menos el 80% (es decir, al menos el 90% de un enantiómero y como máximo el 10% del otro enantiómero), preferentemente al menos el 90% y más preferentemente al menos el 98%.

El término “haloacetilo”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo acetilo en el que al menos uno de los hidrógenos ha sido sustituido por un halógeno.

30

El término “haloalquilo”, tal como se utiliza en el presente documento, representa una fracción de alquilo sustituida en uno o más átomos de carbono con una o más de las mismas o diferentes fracciones de halógeno.

El término “halógeno”, tal como se utiliza en el presente documento, representa un halógeno

seleccionado entre bromo, cloro, yodo o flúor.

El término “heteroalquilo”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo “alquilo”, tal como se define en el presente documento, en el que al menos un átomo de carbono ha sido sustituido por un heteroátomo (por ejemplo, un átomo de O, N o S). El heteroátomo puede aparecer en el centro o en el extremo del radical.

El término “heteroarilo”, tal como se utiliza en el presente documento, representa una estructura de anillo monovalente, monocíclica o policíclica que contiene al menos un anillo totalmente aromático: es decir, contienen $4n+2$ electrones pi dentro del sistema de anillo monocíclico o policíclico y contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de N, O o S en ese anillo aromático. Los grupos heteroarilo no sustituidos ejemplares son de 1 a 12 (por ejemplo, de 1 a 11, de 1 a 10, de 1 a 9, de 2 a 12, de 2 a 11, de 2 a 10 o de 2 a 9) carbonos. El término “heteroarilo” incluye grupos bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos en los que cualquiera de los anillos heteroaromáticos anteriores se fusiona con uno o más anillos arílicos o carbocíclicos, por ejemplo, un anillo de fenilo o un anillo de ciclohexano. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirazolilo, benzooxazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo y 4-azaindolilo. Un anillo heteroarilo puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo del anillo que dé lugar a una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido a menos que se especifique lo contrario. En alguna realización, el heteroarilo está sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes.

El término “heterocicloalquilo”, tal y como se utiliza en el presente documento, representa un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos monovalentes, que pueden estar unidos, fusionados o espirocíclicos, en los que al menos un anillo no es aromático y en los que el anillo no aromático contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de forma independiente del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de 5 miembros tiene de cero a dos dobles enlaces, y los anillos de 6 y 7 miembros tienen de cero a tres dobles enlaces. Los grupos heterocíclicos no sustituidos ejemplares son de 1 a 12 (por ejemplo, de 1 a 11, 1 a 10, 1 a 9, 2 a 12, 2 a 11, 2 a 10 o 2 a 9) carbonos. El término “heterocicloalquilo” también representa un compuesto heterocíclico que tiene una estructura multicíclica puenteada en la que uno o más carbonos o heteroátomos puentean dos miembros no adyacentes de un anillo monocíclico, por ejemplo, un grupo quinuclidinilo. El término “heterocicloalquilo” incluye grupos bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores se fusiona con uno o más anillos aromáticos, carbocíclicos, heteroaromáticos o heterocíclicos, por ejemplo, un anillo arílico, un anillo de ciclohexano, un anillo de ciclohexeno, un anillo de ciclopentano, un anillo

de ciclopenteno, un anillo de piridina o un anillo de pirrolidina. Ejemplos de grupos heterocicloalquilos son el pirrolidinilo, el piperidinilo, el 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, el decahidroquinolinilo, la dihidropirropiridina y el decahidronaptiridinilo. Un anillo de heterocicloalquilo puede unirse a su grupo colgante en cualquier átomo del anillo que dé lugar a una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido, a menos que se especifique lo contrario.

El término “hidroxi”, tal como se utiliza en el presente documento, representa un grupo -OH.

El término “hidroxialquilo”, tal como se utiliza en el presente documento, representa una fracción de alquilo sustituida en uno o más átomos de carbono con una o más fracciones de -OH.

El término “isómero”, tal como se utiliza en el presente documento, significa cualquier tautómero, estereoisómero, atropisómero, enantiómero o diastereómero de cualquier compuesto de la invención. Se reconoce que los compuestos de la invención pueden tener uno o más centros quirales o dobles enlaces y, por lo tanto, existen como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos E/Z) o diastereómeros (por ejemplo, enantiómeros (es decir, (+) o (-)) o isómeros cis/trans). De acuerdo con la invención, las estructuras químicas aquí representadas, y por tanto los compuestos de la invención, abarcan todos los estereoisómeros correspondientes, es decir, tanto la forma estereoméricamente pura (por ejemplo, geométricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) como las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas, por ejemplo, los racematos. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas de compuestos de la invención pueden resolverse típicamente en los enantiómeros o estereoisómeros que las componen mediante métodos bien conocidos, como la cromatografía de gases en fase quiral, la cromatografía líquida de alto rendimiento en fase quiral, la cristalización del compuesto como complejo salino quiral o la cristalización del compuesto en un disolvente quiral. Los enantiómeros y estereoisómeros también pueden obtenerse a partir de intermedios, reactivos y catalizadores estereomérica o enantioméricamente puros mediante métodos sintéticos asimétricos bien conocidos.

Tal como se utiliza en el presente documento, un “resto orgánico monovalente” es inferior a 500 kDa. En algunas formas de realización, un “resto orgánico monovalente” es inferior a 400 kDa. En algunas formas de realización, un “resto orgánico monovalente” es inferior a 300 kDa. En algunas formas de realización, un “resto orgánico monovalente” es inferior a 200 kDa. En algunas formas de realización, un “resto orgánico monovalente” es inferior a 100 kDa. En algunas formas de realización, un “resto orgánico monovalente” es inferior a 50 kDa. En algunas formas de realización, un “resto orgánico monovalente”

es inferior a 25 kDa. En algunas formas de realización, un “resto orgánico monovalente” es inferior a 20 kDa. En algunas formas de realización, un “resto orgánico monovalente” es inferior a 15 kDa. En algunas formas de realización, un “resto orgánico monovalente” es inferior a 10 kDa. En algunas formas de realización, un “resto orgánico monovalente” es inferior a 1 kDa. En algunas formas de realización, un “resto orgánico monovalente” es inferior a 500 g/mol. En algunas formas de realización, un “resto orgánico monovalente” oscila entre 500 g/mol y 500 kDa.

El término “estereoisómero”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a todas las posibles formas isoméricas y conformacionales diferentes que puede poseer un compuesto (por ejemplo, un compuesto de cualquier fórmula descrita en el presente documento), en particular todas las posibles formas isoméricas estereoquímicas y conformacionales, todos los diastereómeros, enantiómeros o conformadores de la estructura molecular básica, incluidos los atropisómeros. Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas, estando todas ellas incluidas en el ámbito de la presente invención.

15

El término “sulfonilo”, tal como se utiliza en el presente documento, representa un grupo $-\text{S}(\text{O})_2-$.

El término “tiocarbonilo”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo $-\text{C}(\text{S})-$.

Aquellos con conocimientos ordinarios en la técnica, al leer la presente invención, apreciarán que ciertos compuestos descritos en el presente documento pueden proporcionarse o utilizarse en cualquiera de una variedad de formas como, por ejemplo, formas de sal, formas protegidas, formas pro fármaco, formas de éster, formas isoméricas (por ejemplo, isómeros ópticos o estructurales), formas isotópicas, etc. En algunas formas de realización, la referencia a un compuesto particular puede referirse a una forma específica de ese compuesto. En algunas formas de realización, la referencia a un compuesto particular puede referirse a ese compuesto en cualquier forma. En algunas formas de realización, por ejemplo, una preparación de un solo estereoisómero de un compuesto puede considerarse una forma diferente del compuesto que una mezcla racémica del compuesto; una sal particular de un compuesto puede considerarse una forma diferente de otra forma de sal del compuesto; una preparación que contenga un isómero conformacional ((Z) o (E)) de un doble enlace puede considerarse una forma diferente de otra que contenga el otro isómero conformacional ((E) o (Z)) del doble enlace; una preparación en la que uno o más átomos sean de un isótopo diferente al presente en una preparación de referencia puede considerarse una forma diferente.

Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 muestra que los inhibidores de KRAS G12D covalente, el Compuesto A y el Compuesto B, representativos de los compuestos de la presente invención, demostraron una modulación potente y duradera de la vía RAS en un modelo de xenoinjerto de ratón con adenocarcinoma pancreático humano HPAC KRAS^{G12D/wt}. La modulación de la vía de señalización de RAS/ERK se evaluó a través de la medición del nivel de ARNm de *DUSP6* humano en un ensayo de qPCR. Tanto el Compuesto A como el Compuesto B condujeron a la inhibición de los niveles de ARNm de *DUSP6* en tumores con xenoinjerto de HPAC a las 4h después de la dosificación, lo que indica una modulación potente de la vía RAS.

La FIG. 2 muestra que el Compuesto A y el Compuesto B mostraron una reticulación tumoral potente a las 4 horas y hasta las 24 horas, lo que coincide con una inhibición significativa de *DUSP6*. Las muestras de tumor cosechadas del ensayo de la FIG. 1 se homogeneizaron para la extracción de proteínas. Los lisados de proteínas se sometieron a transferencia Western con mAb de Ras de conejo (Abcam ab108602) y mAb de β -actina (CST-4967). Se detecta la aparición de bandas de mayor peso molecular (MW) (bandas KRAS G12D reticuladas) en muestras de tumor en las que los compuestos se unieron de manera covalente a las proteínas KRAS G12D.

La FIG. 3A muestra que tanto el Compuesto A como el Compuesto B, administrados como agentes individuales a 100 mg/kg po diarios, condujeron a una regresión de todos los tumores (regresión definida como una regresión tumoral >10% a partir del valor de referencia) al final del tratamiento (día 28 después del inicio del tratamiento) en un modelo de xenoinjerto de ratón HPAC CDX con KRAS G12D heterocigota.

La FIG. 3B muestra que no se observó pérdida de peso corporal con el Compuesto A (100 mg/kg po qd) ni con el Compuesto B (100 mg/kg po qd), lo que indica que ambos compuestos a 100 mg/kg son bien tolerados en un modelo de xenoinjerto de ratón HPAC KRAS^{G12D/wt} de adenocarcinoma pancreático humano.

La FIG. 3C muestra que 8 de cada 10 tumores y 9 de cada 10 tumores alcanzaron una regresión completa (regresión completa definida como >85% de regresión tumoral a parti del valor de referencia) al Día 28 en los grupos de Compuesto A (100 mg/kg po qd) y Compuesto B (100 mg/kg po qd), respectivamente, en un modelo de xenoinjerto de ratón HPAC KRAS^{G12D/wt} de adenocarcinoma pancreático humano.

Descripción detallada

Compuestos

5

En el presente documento se proporcionan inhibidores de Ras. El enfoque descrito aquí implica la formación de un complejo de tres componentes de alta afinidad, o conjugado, entre un ligando sintético y dos proteínas intracelulares que no interactúan en condiciones fisiológicas normales: la proteína objetivo de interés (por ejemplo, Ras), y una chaperona citosólica ampliamente expresada (proteína presentadora) en la célula (por ejemplo, ciclofilina A). Más específicamente, en algunas formas de realización, los inhibidores de Ras descritos en el presente documento inducen un nuevo bolsillo de unión en Ras impulsando la formación de un tricomplejo de alta afinidad, o conjugado, entre la proteína Ras y la chaperona citosólica ampliamente expresada, la ciclofilina A (CYPA). Sin estar limitados por la teoría, los inventores creen que una de las formas en que los compuestos de la invención y los complejos, o conjugados, que forman tienen un efecto inhibidor sobre Ras es mediante la oclusión

10

15

estérica del sitio de interacción entre Ras y las moléculas efectoras posteriores, como RAF, que son necesarias para propagar la señal oncogénica.

Sin estar limitados por la teoría, los inventores postulan que las interacciones tanto covalentes como no covalentes de un compuesto de la presente invención con Ras y la proteína chaperona (por ejemplo, la ciclofilina A) pueden contribuir a la inhibición de la actividad de Ras. En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención forma un aducto covalente con una cadena lateral de una proteína Ras (por ejemplo, una cadena lateral de $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ o $-\text{CH}_2-\text{COO}-$ del ácido aspártico en la posición 12 o 13 de una proteína Ras mutante). También pueden formarse aductos covalentes con otras

20

25

30

cadenas laterales de Ras. Además, o alternativamente, pueden entrar en juego interacciones no covalentes: por ejemplo, las interacciones de van der Waals, hidrofóbicas, hidrofílicas y de enlace de hidrógeno, y sus combinaciones, pueden contribuir a la capacidad de los compuestos de la presente invención para formar complejos y actuar como inhibidores de Ras. En consecuencia, una variedad de proteínas Ras pueden ser inhibidas por compuestos de la presente invención (por ejemplo, K-Ras, N-Ras, H-Ras, y mutantes de las mismas en las posiciones 12, 13 y 61, como G12C, G12D, G12V, G12S, G13C, G13D, y Q61L, y otros descritos en el presente documento).

Los métodos para determinar la formación de aductos covalentes son conocidos en la técnica. Un método para determinar la formación de aductos covalentes es realizar un ensayo de "reticulación", tal

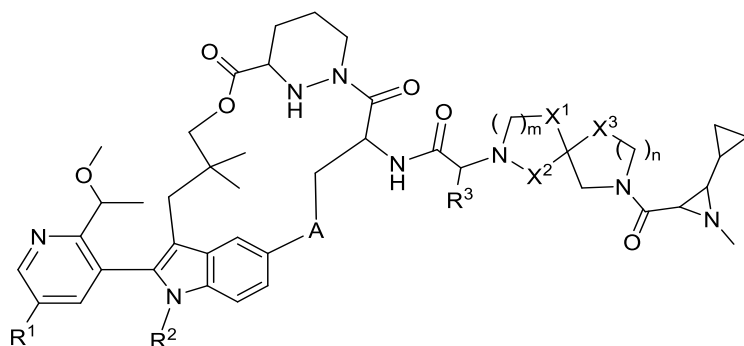
como se describe a continuación:

Nota – el siguiente protocolo describe un procedimiento para controlar la reticulación de K-Ras G12D (GMP–PNP) con un compuesto de la invención. Este protocolo también puede ejecutarse sustituyendo

El objetivo de este ensayo bioquímico es medir la capacidad de los compuestos de ensayo para marcar covalentemente las isoformas de K–Ras cargadas de nucleótidos. En un tampón de ensayo que contenga 12,5 mM de HEPES, pH 7,4, 75 mM de NaCl, 1 mM de MgCl₂, 5 μM de ciclofilina A y 2 μM de compuesto de ensayo, se diluye 10 veces una reserva de 5 μM de K–Ras (1–169) G12D cargado con GMP–PNP para obtener una concentración final de 0,5 μM; el volumen final de la muestra es de 100 μL.

La muestra se incuba a 25 °C durante uno o más plazos de hasta 24 horas antes de apagarla mediante la adición de 10 μl de ácido fórmico al 5%. Las muestras enfriadas se centrifugan a 15,000 rpm durante 15 minutos en una centrífuga de sobremesa antes de inyectar una alícuota de 10 μl en una columna de fase inversa C4 y eluir en el espectrómetro de masas con un gradiente creciente de acetonitrilo en la fase móvil. El análisis de los datos brutos puede llevarse a cabo utilizando el software Waters MassLynx MS, con un % de enlace calculado a partir de los picos de proteína deconvolucionados para K–Ras marcado y no marcado.

En consecuencia, se proporciona aquí un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la de la fórmula I:



Fórmula 0

en donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de

5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

cada uno de X^1 , X^2 y X^3 se selecciona independientemente de CH_2 , CF_2 , $C=O$ u O ;

m es 1 o 2;

n es 0 o 1;

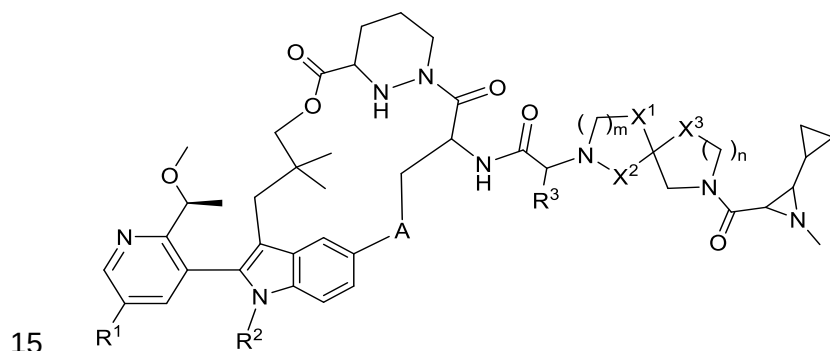
5 R^1 es hidrógeno, heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; y

R^3 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

10 y donde cada hidrógeno se enriquece opcionalmente, de manera independiente, isotópicamente por deuterio.

En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



Fórmula I

20 en donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

cada uno de X^1 , X^2 y X^3 se selecciona independientemente de CH_2 , CF_2 , $C=O$ u O ;

m es 1 o 2;

n es 0 o 1;

25 R^1 es hidrógeno, heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

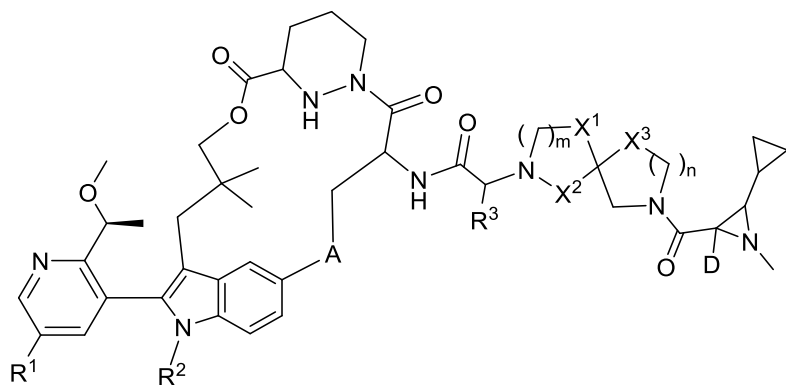
R^2 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; y

R^3 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o

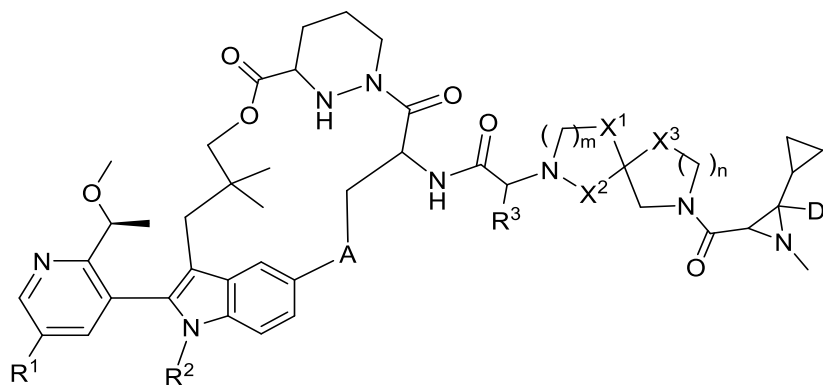
heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

y donde cada hidrógeno se enriquece opcionalmente, de manera independiente, isotópicamente por deuterio.

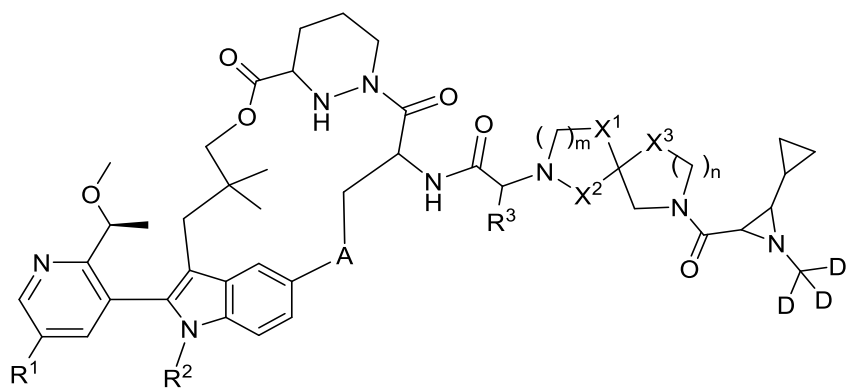
- 5 En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula Ia, la Fórmula Ib, la Fórmula Ic o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



Fórmula Ia,



Fórmula Ib,

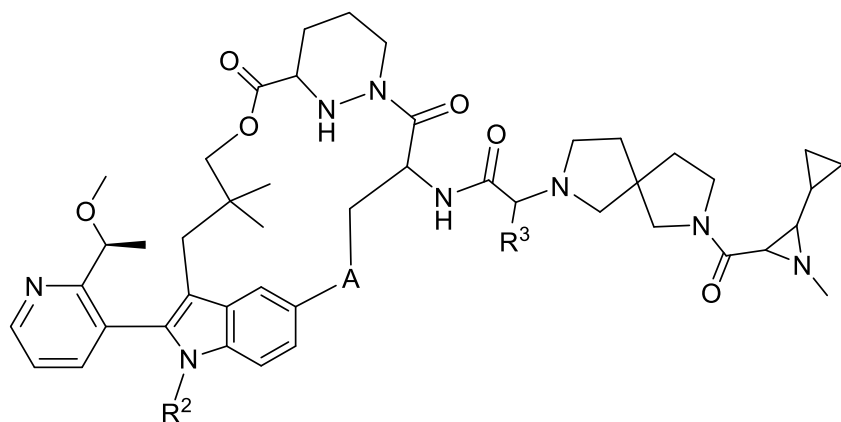


Fórmula Ic,

- 10 donde cada D indica un hidrógeno con un factor de enriquecimiento isotópico para deuterio de al menos 5.

En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la

Fórmula II o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



Fórmula II

5

en donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

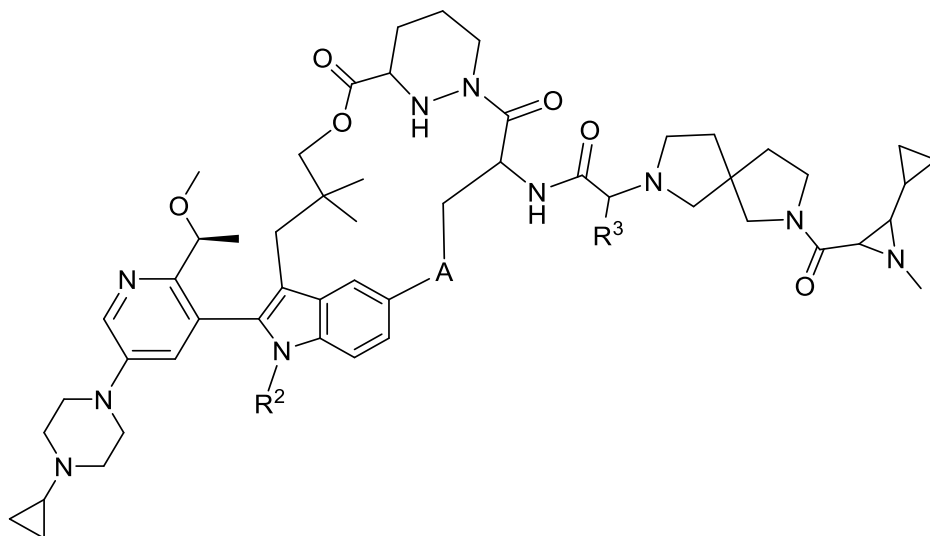
10

R³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

y donde cada hidrógeno se enriquece opcionalmente, de manera independiente, isotópicamente por deuterio.

15

En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula V o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



Fórmula V

- 5 en donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;
- R^2 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; y
- R^3 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o
- 10 heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,
- y donde cada hidrógeno se enriquece opcionalmente, de manera independiente, isotópicamente por deuterio.

- En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la
- 15 Fórmula VI o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

Fórmula VI

- 5 en donde A es heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 6
miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de
5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;
R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y
R³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o
10 heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,
y donde cada hidrógeno se enriquece opcionalmente, de manera independiente, isotópicamente por
deuterio.

En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la

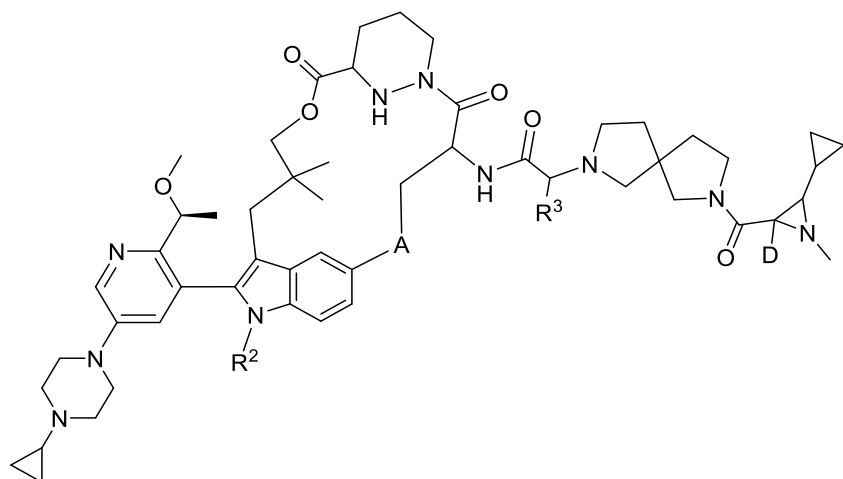
15 Fórmula VII o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

Fórmula VII

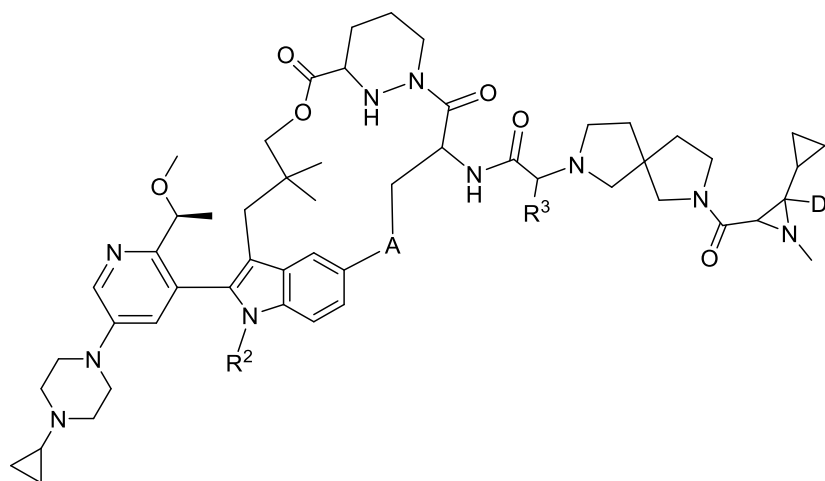
- 5 en donde A es heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 6
miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de
5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;
R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y
R³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o
10 heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,
y donde cada hidrógeno se enriquece opcionalmente, de manera independiente, isotópicamente por
deuterio.

En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la
15 Fórmula Va, la Fórmula Vb, la Fórmula Vc o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

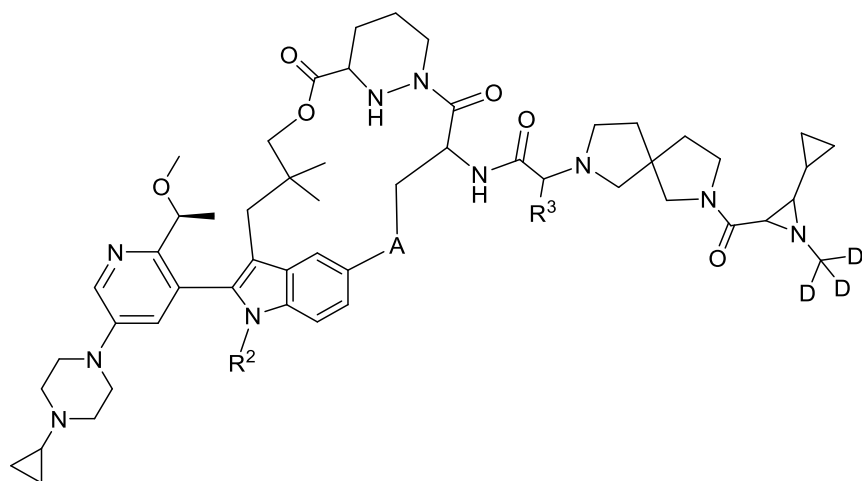
31



Fórmula Va,



Fórmula Vb,



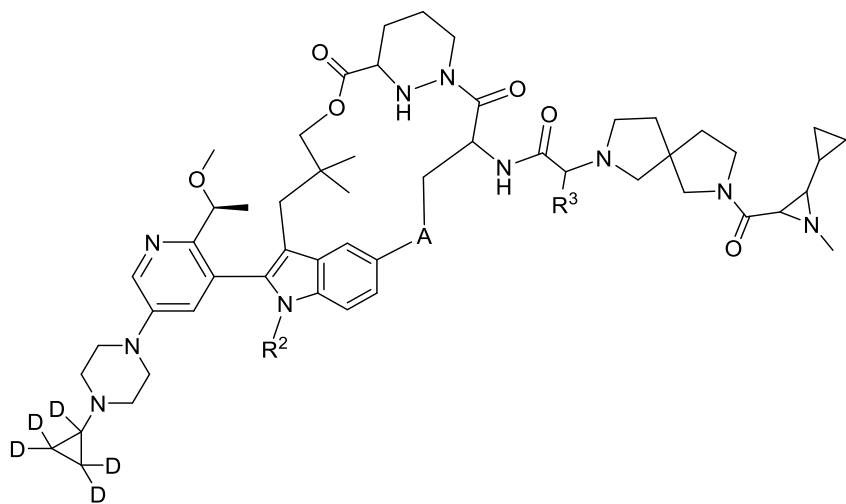
Fórmula Vc,

donde cada D indica un hidrógeno con un factor de enriquecimiento isotópico para deuterio de al menos

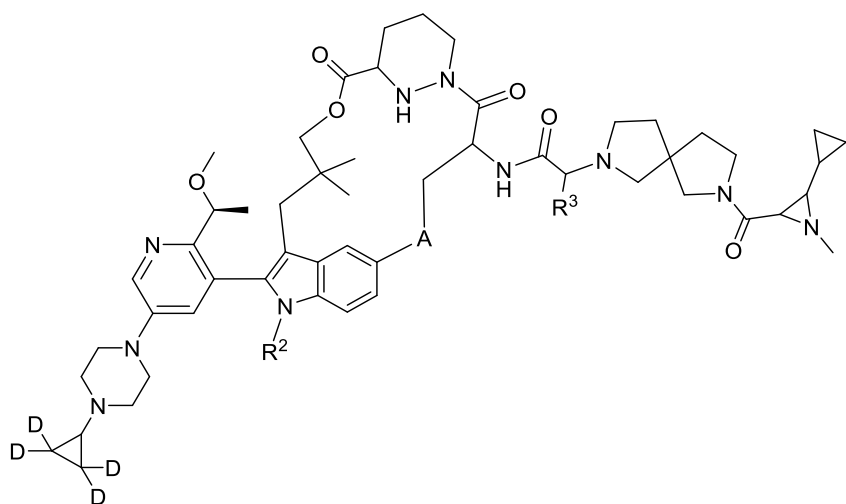
5 5.

En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la

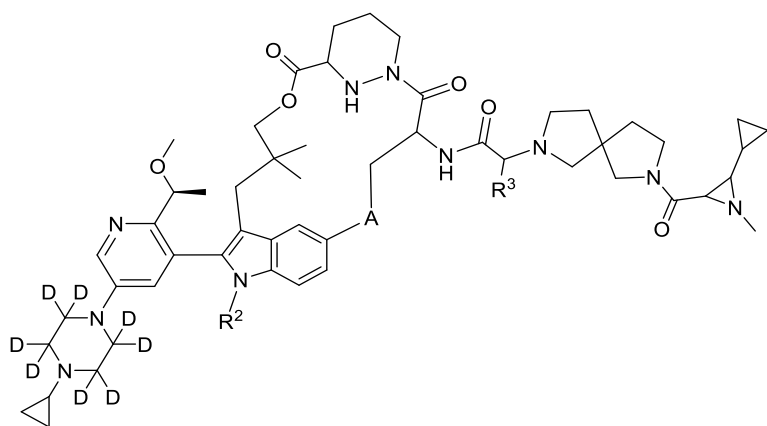
Fórmula Vd, la Fórmula Ve, la Fórmula Vf o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



Fórmula Vd,



Fórmula Ve,

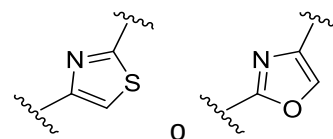


Fórmula Vf,

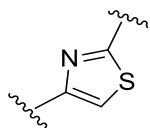
- 5 donde cada D indica un hidrógeno con un factor de enriquecimiento isotópico para deuterio de al menos 5.

En algunas formas de realización, A es tiazol-diilo opcionalmente sustituido, oxazol-diilo opcionalmente sustituido, morfolino-diilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo-diilo opcionalmente sustituido, piperidinilo-diilo opcionalmente sustituido o fenileno opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, A es tiazol-diilo opcionalmente sustituido o morfolina-diilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización de un compuesto de la presente invención, A es heteroarileno de 5 a 10

miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, A es:

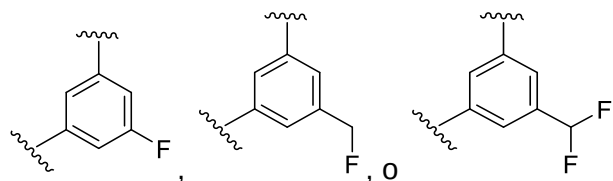
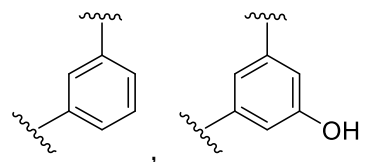


. En algunas formas de realización, A es

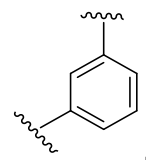


En algunas formas de realización de un compuesto de la presente invención, A es fenileno

10 opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, A es:

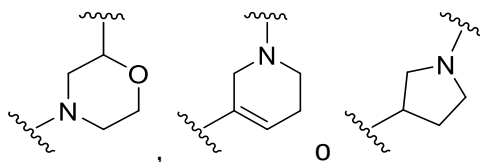


. En algunas formas de realización, A es



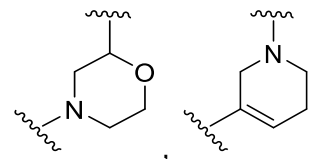
En algunas formas de realización de un compuesto de la presente invención, A es heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, A es heterocicloalquileo de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, A se selecciona de los

siguientes o uno de sus estereoisómeros:



. En algunas formas de

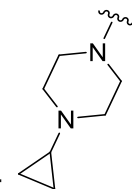
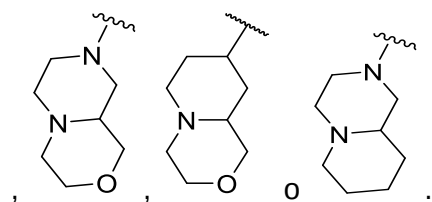
realización, A se selecciona de los siguientes o uno de sus estereoisómeros:



En algunas formas de realización de un compuesto de la presente invención, R¹ es hidrógeno o

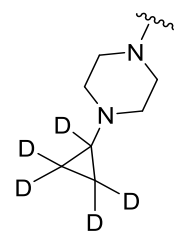
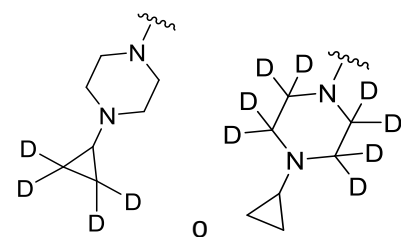
heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización de un compuesto de la presente invención, R^1 es heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente

sustituido. En algunas formas de realización de un compuesto de la presente invención, R^1 es:



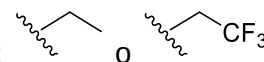
5

En algunas formas de realización de un compuesto de la presente invención, R^1 es:

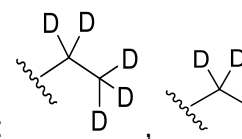


, donde cada D indica un hidrógeno con un factor de enriquecimiento isotópico para deuterio de al menos 5.

10 En algunas formas de realización de un compuesto de la presente invención, R^2 es:



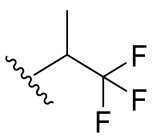
En algunas formas de realización de un compuesto de la presente invención, R^2 es:

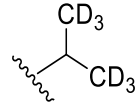


, y donde cada D indica un hidrógeno con un factor de enriquecimiento isotópico para deuterio de al menos 5.

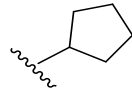
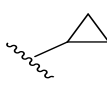
15

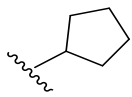
En algunas formas de realización de un compuesto de la presente invención, R^3 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido o cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización de un compuesto de la presente invención, R^3 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido.

5 En algunas formas de realización, R^3 es:  o . En algunas formas de realización, R^3

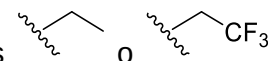
es: . En algunas formas de realización, R^3 es: , y donde cada D indica un hidrógeno con un factor de enriquecimiento isotópico para deuterio de al menos 5.

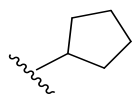
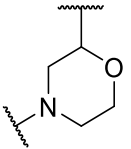
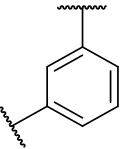
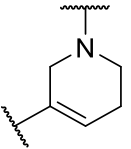
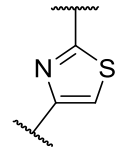
En algunas formas de realización de un compuesto de la presente invención, R^3 es cicloalquilo de 3 a 6

10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^3 es:  o . En

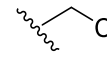
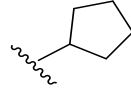
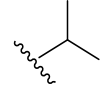
algunas formas de realización, R^3 es: .

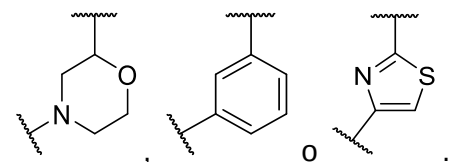
En algunas formas de realización de un compuesto de la presente invención, R^2 es



; R^3 es  o ; y A es , ,  o .

15

En algunas formas de realización, R^2 es  o ; R^3 es  o ; y A es



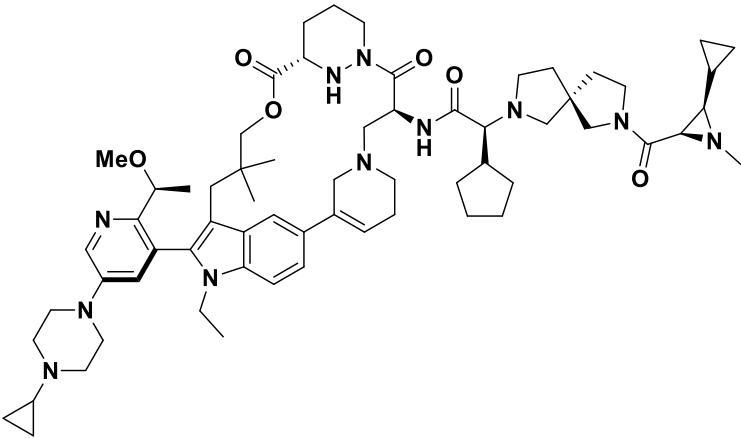
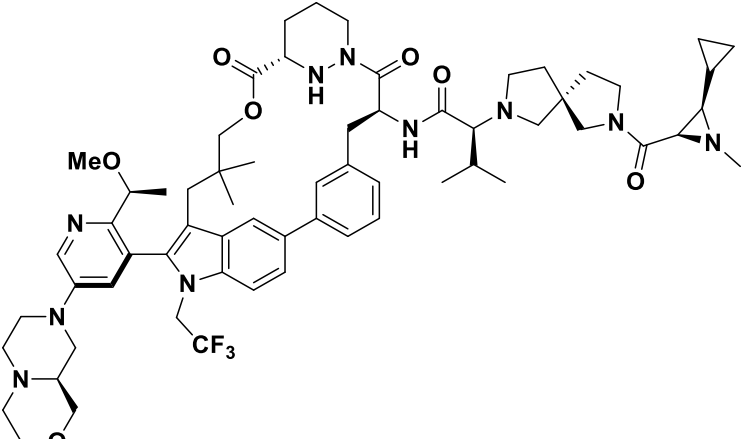
En algunas formas de realización de un compuesto de la presente invención, m es 1. En algunas formas de realización, n es 1. En algunas formas de realización, X^1 es CH_2 . En algunas formas de realización,

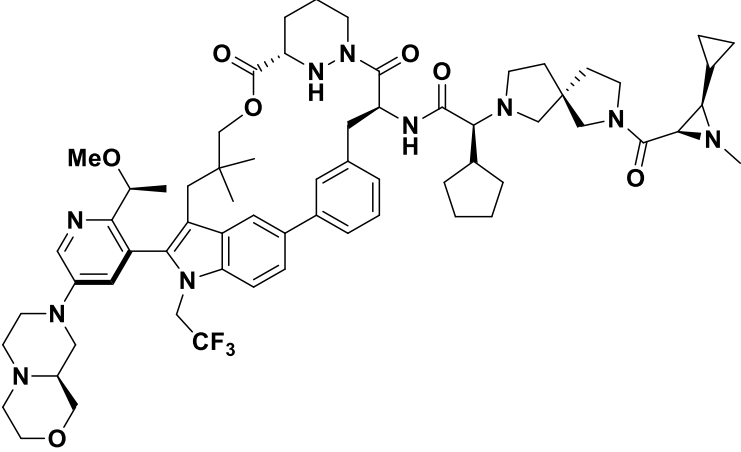
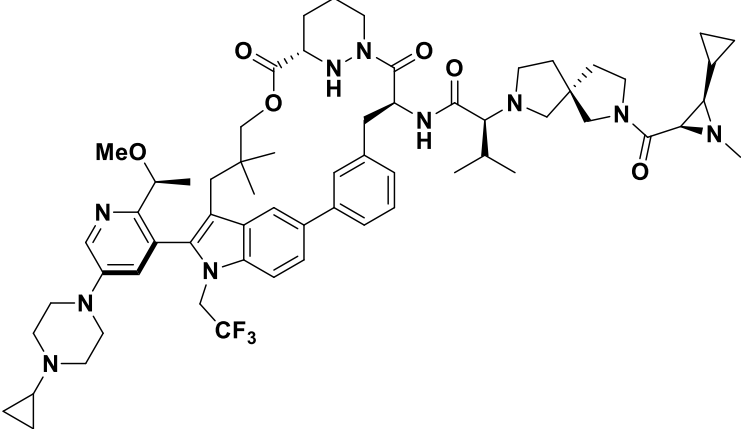
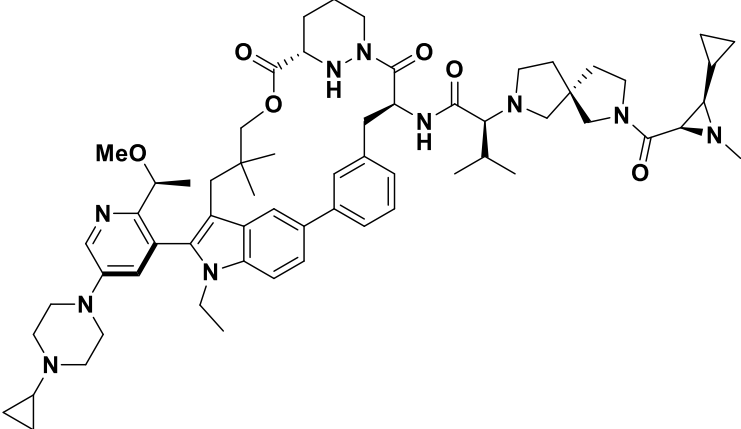
20

X^2 es CH_2 . En algunas formas de realización, X^3 es CH_2 . En algunas formas de realización, m es 1, n es 1, y cada uno de X^1 , X^2 y X^3 es CH_2 .

En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención se selecciona de la Tabla 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o sus estereoisómeros. En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención se selecciona de la Tabla 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o sus atropisómeros.

Tabla 1: Determinados compuestos de la presente invención

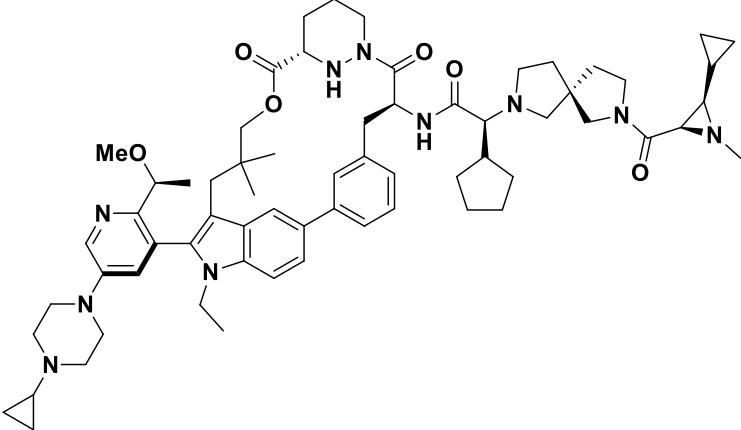
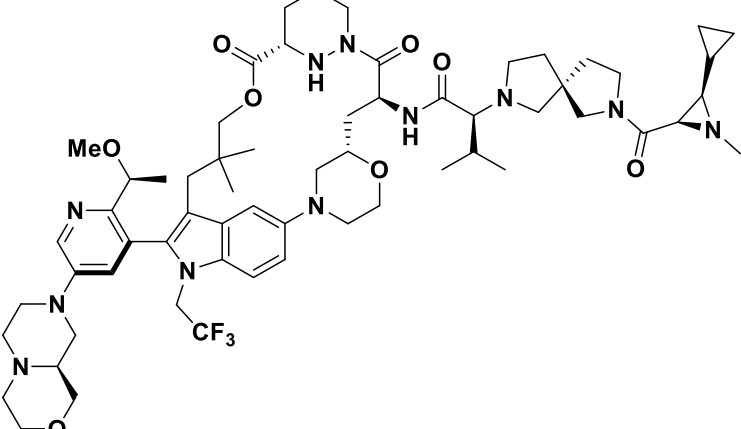
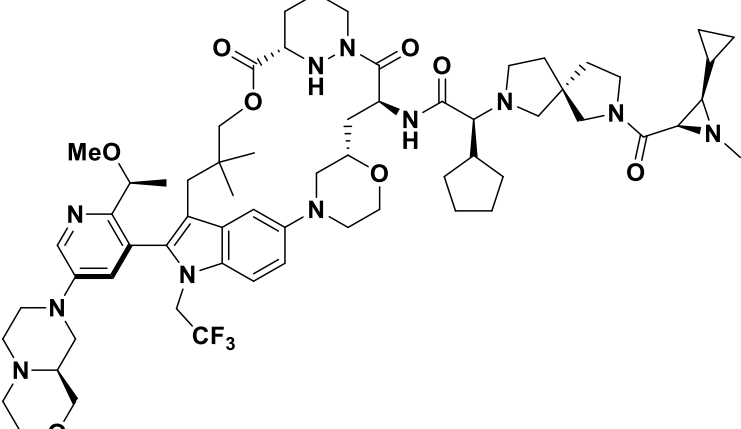
Ej. n.º	Estructura
A1	
A2	

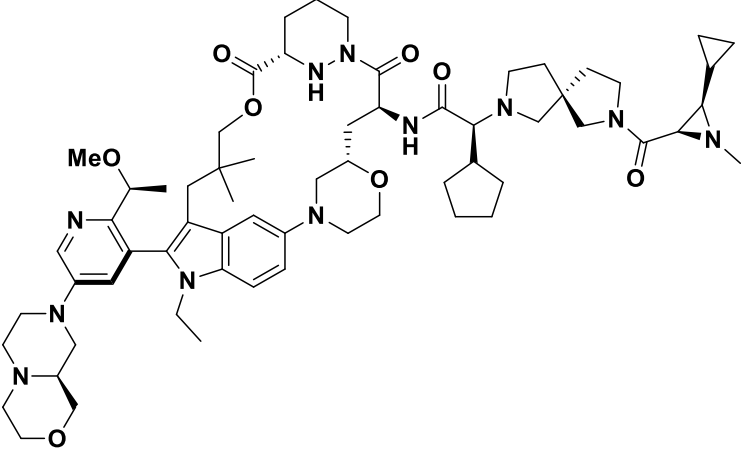
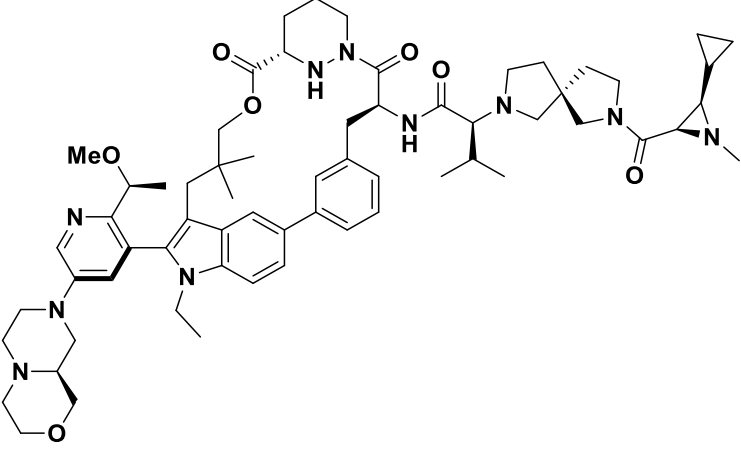
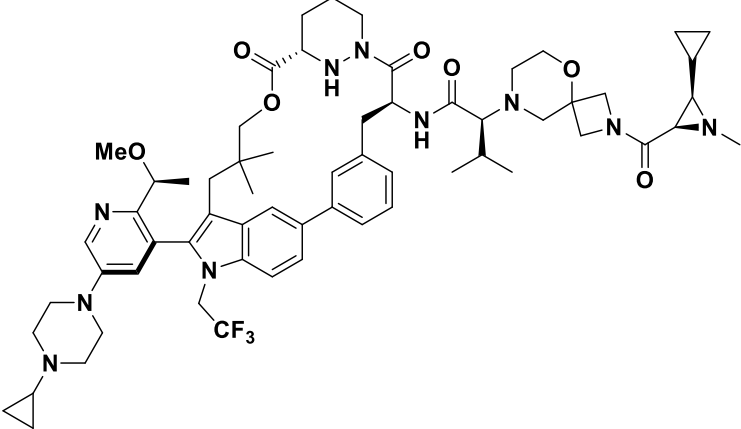
A3	 Chemical structure A3 is a complex molecule featuring a central indole ring system. The indole ring is substituted with a methoxy group (MeO) at the 2-position, a trifluoromethyl group (CF₃) at the 3-position, and a 4-(2-(2,6-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)phenyl) group at the 1-position. The indole ring is also substituted with a 4-(2-(2,6-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)phenyl) group at the 1-position. The indole ring is further substituted with a 4-(2-(2,6-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)phenyl) group at the 1-position. The indole ring is also substituted with a 4-(2-(2,6-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)phenyl) group at the 1-position.
A4	 Chemical structure A4 is a complex molecule featuring a central indole ring system. The indole ring is substituted with a methoxy group (MeO) at the 2-position, a trifluoromethyl group (CF₃) at the 3-position, and a 4-(2-(2,6-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)phenyl) group at the 1-position. The indole ring is also substituted with a 4-(2-(2,6-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)phenyl) group at the 1-position. The indole ring is further substituted with a 4-(2-(2,6-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)phenyl) group at the 1-position. The indole ring is also substituted with a 4-(2-(2,6-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)phenyl) group at the 1-position.
A5	 Chemical structure A5 is a complex molecule featuring a central indole ring system. The indole ring is substituted with a methoxy group (MeO) at the 2-position, a trifluoromethyl group (CF₃) at the 3-position, and a 4-(2-(2,6-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)phenyl) group at the 1-position. The indole ring is also substituted with a 4-(2-(2,6-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)phenyl) group at the 1-position. The indole ring is further substituted with a 4-(2-(2,6-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)phenyl) group at the 1-position. The indole ring is also substituted with a 4-(2-(2,6-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)phenyl) group at the 1-position.

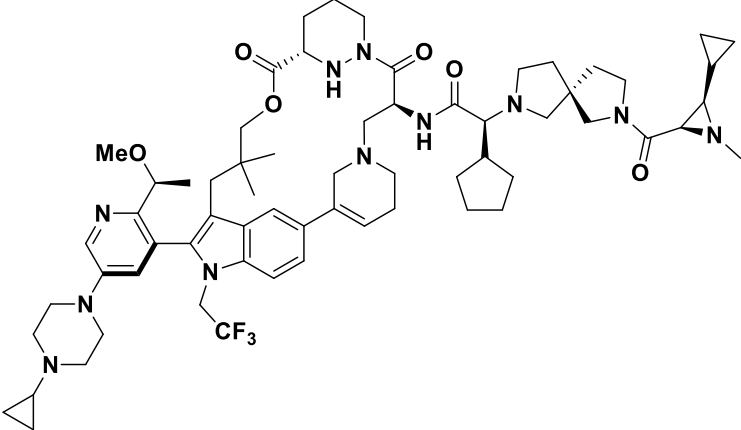
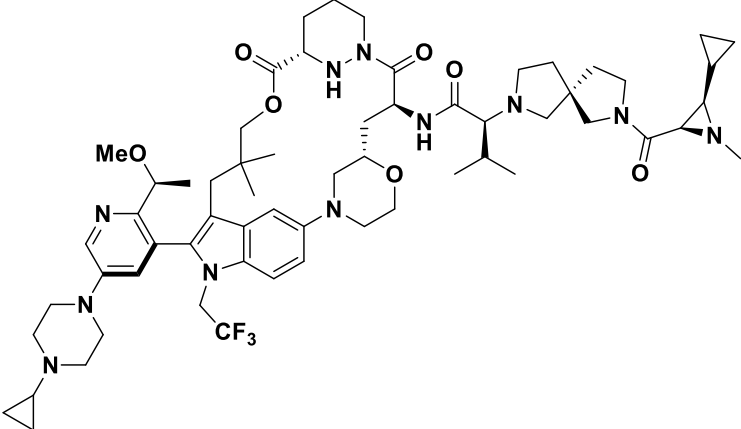
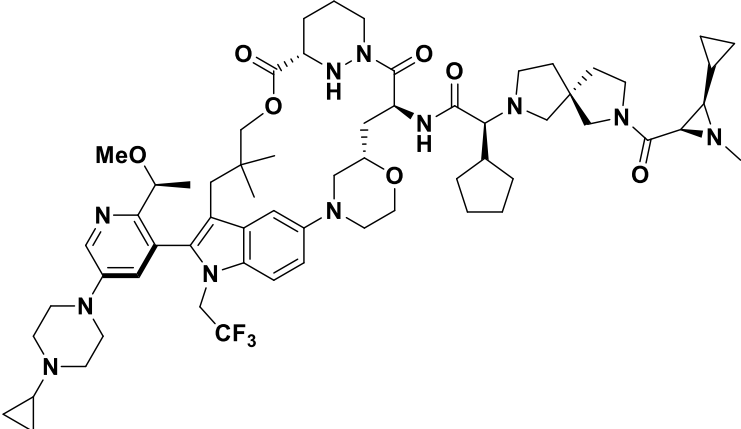
A9

A10

A11

A12	
A13	
A14	

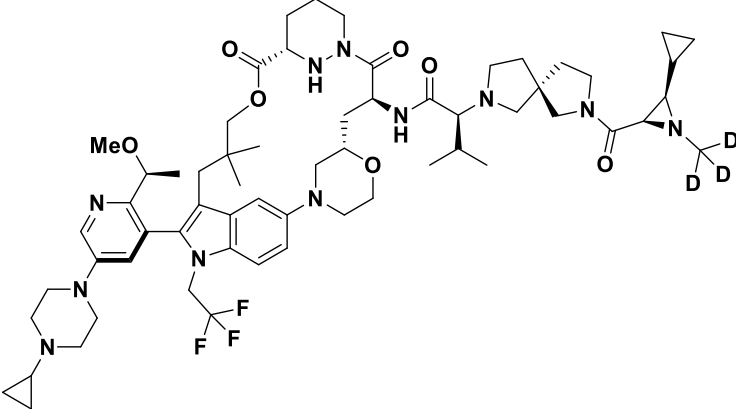
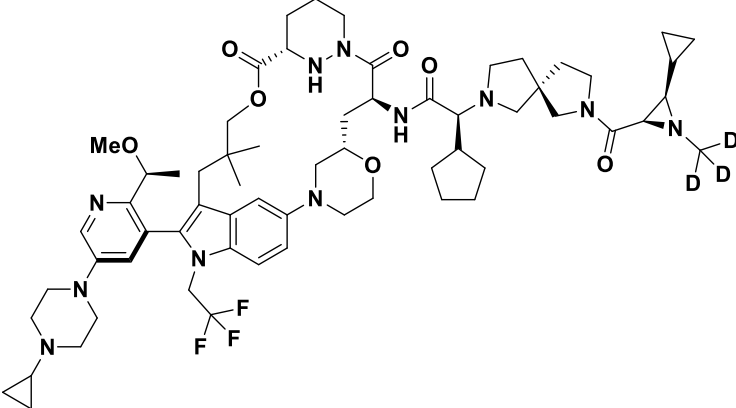
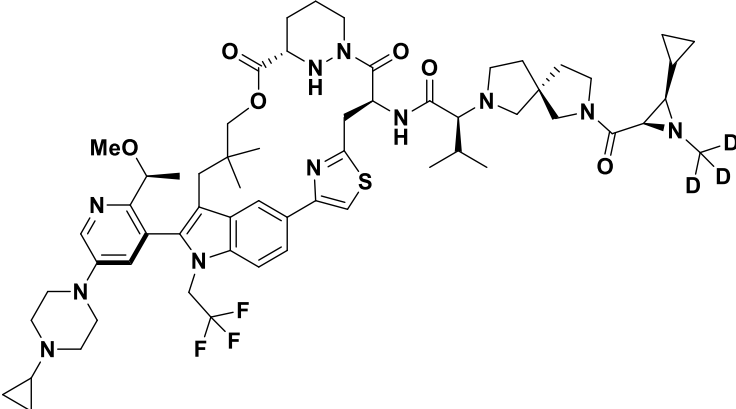
A15	 Chemical structure A15 is a complex molecule featuring a central indole ring system. The indole ring is substituted with a methoxy group (MeO) and a methyl group. It is connected to a pyridine ring, which is further substituted with a morpholine ring. The indole ring is also connected to a side chain containing a piperazine ring, a carbonyl group, and a morpholine ring. The side chain is terminated by a cyclopropyl group.
A16	 Chemical structure A16 is a complex molecule featuring a central indole ring system. The indole ring is substituted with a methoxy group (MeO) and a methyl group. It is connected to a pyridine ring, which is further substituted with a morpholine ring. The indole ring is also connected to a side chain containing a piperazine ring, a carbonyl group, and a morpholine ring. The side chain is terminated by a cyclopropyl group.
A17	 Chemical structure A17 is a complex molecule featuring a central indole ring system. The indole ring is substituted with a methoxy group (MeO) and a methyl group. It is connected to a pyridine ring, which is further substituted with a morpholine ring. The indole ring is also connected to a side chain containing a piperazine ring, a carbonyl group, and a morpholine ring. The side chain is terminated by a cyclopropyl group.

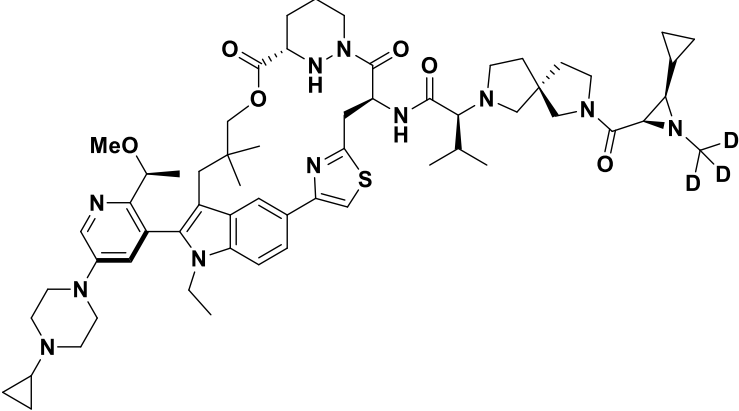
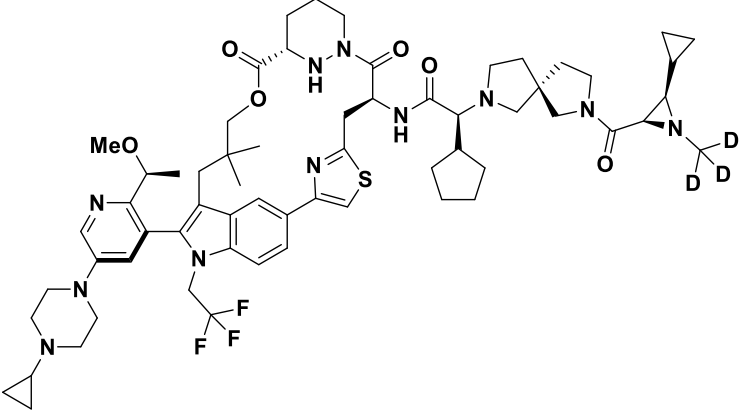
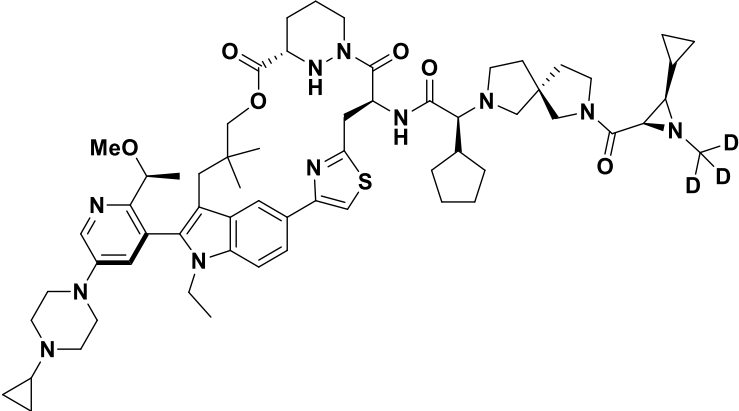
A24	
A25	
A26	

A27

A28

A29

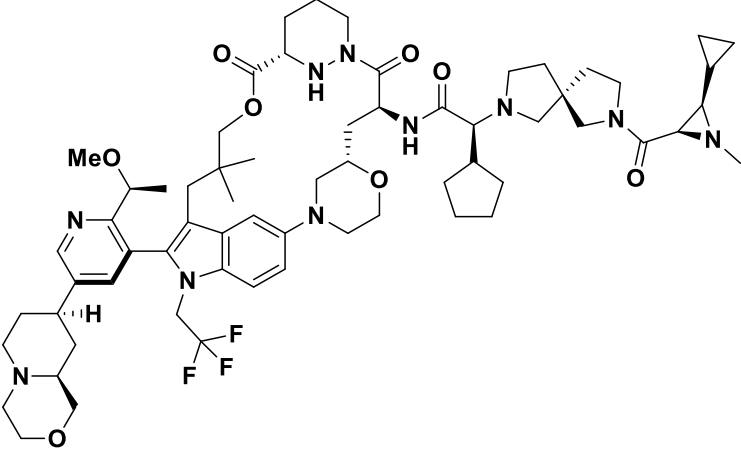
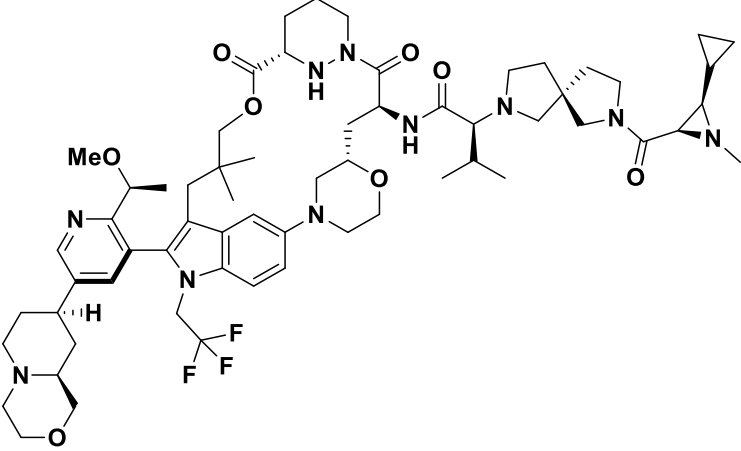
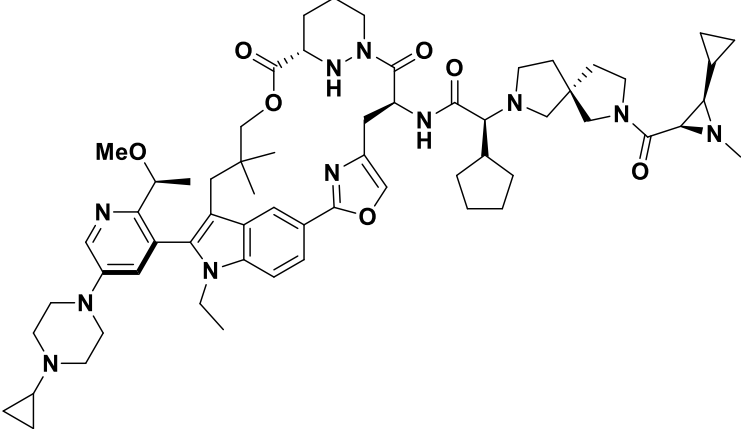
A30	
A31	
A32	

A33	 Chemical structure A33 is a complex molecule featuring a central benzene ring. It is substituted with a pyridine ring (bearing a methoxy group and a piperazine ring), a thiazole ring, and a thiazolidine ring. The thiazolidine ring is further substituted with a cyclopropyl group and a deuterated methyl group. The thiazole ring is connected to a thiazolidine ring, which is in turn connected to a cyclopropyl group and a deuterated methyl group.
A34	 Chemical structure A34 is a complex molecule featuring a central benzene ring. It is substituted with a pyridine ring (bearing a methoxy group and a piperazine ring), a thiazole ring, and a thiazolidine ring. The thiazolidine ring is further substituted with a cyclopropyl group and a deuterated methyl group. The thiazole ring is connected to a thiazolidine ring, which is in turn connected to a cyclopropyl group and a deuterated methyl group.
A35	 Chemical structure A35 is a complex molecule featuring a central benzene ring. It is substituted with a pyridine ring (bearing a methoxy group and a piperazine ring), a thiazole ring, and a thiazolidine ring. The thiazolidine ring is further substituted with a cyclopropyl group and a deuterated methyl group. The thiazole ring is connected to a thiazolidine ring, which is in turn connected to a cyclopropyl group and a deuterated methyl group.

A39

A40

A41

A42	 Chemical structure A42 is a complex molecule featuring a central indole ring system. The indole is substituted with a 4-methoxyphenyl group, a 2-(2,2,2-trifluoroethyl) group, and a 2-(2,2,2-trifluoroethyl) group. The indole is also linked to a 2-(2,2,2-trifluoroethyl) group. The molecule includes a 2,2,2-trifluoroethyl group, a 2,2,2-trifluoroethyl group, and a 2,2,2-trifluoroethyl group. The molecule is highly complex and contains multiple functional groups, including amide, ester, and ether linkages.
A43	 Chemical structure A43 is a complex molecule featuring a central indole ring system. The indole is substituted with a 4-methoxyphenyl group, a 2-(2,2,2-trifluoroethyl) group, and a 2-(2,2,2-trifluoroethyl) group. The indole is also linked to a 2-(2,2,2-trifluoroethyl) group. The molecule includes a 2,2,2-trifluoroethyl group, a 2,2,2-trifluoroethyl group, and a 2,2,2-trifluoroethyl group. The molecule is highly complex and contains multiple functional groups, including amide, ester, and ether linkages.
A44	 Chemical structure A44 is a complex molecule featuring a central indole ring system. The indole is substituted with a 4-methoxyphenyl group, a 2-(2,2,2-trifluoroethyl) group, and a 2-(2,2,2-trifluoroethyl) group. The indole is also linked to a 2-(2,2,2-trifluoroethyl) group. The molecule includes a 2,2,2-trifluoroethyl group, a 2,2,2-trifluoroethyl group, and a 2,2,2-trifluoroethyl group. The molecule is highly complex and contains multiple functional groups, including amide, ester, and ether linkages.

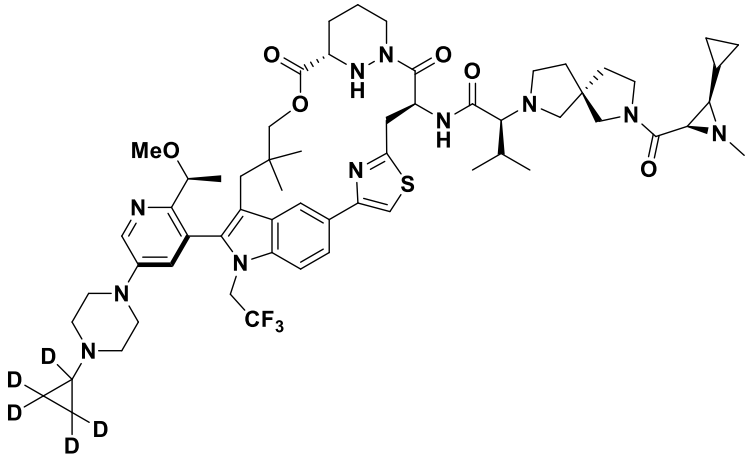
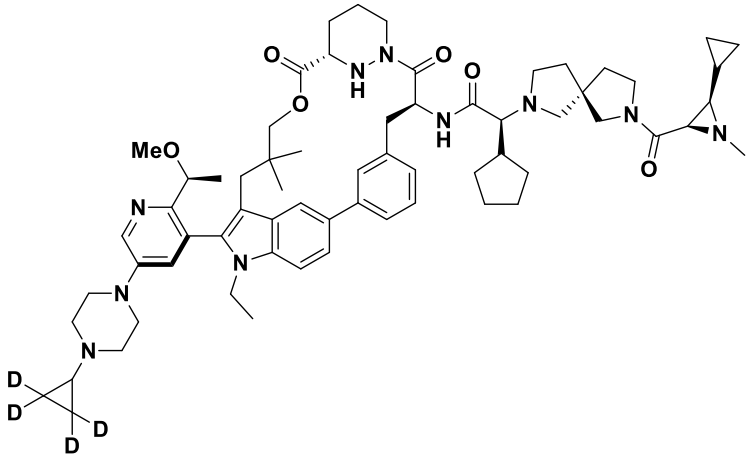
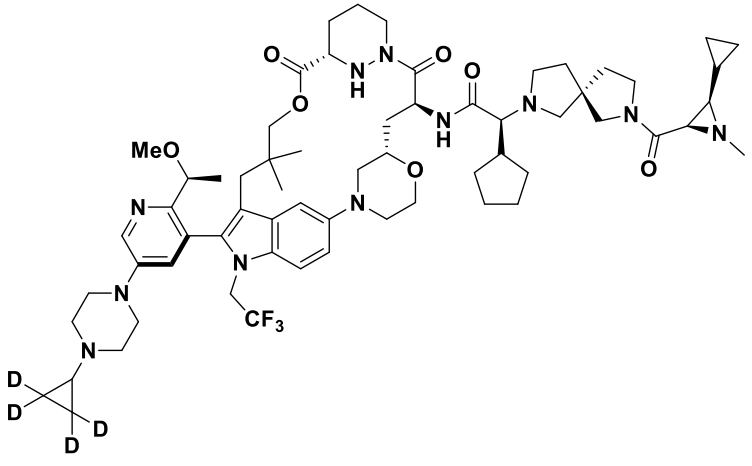
B7

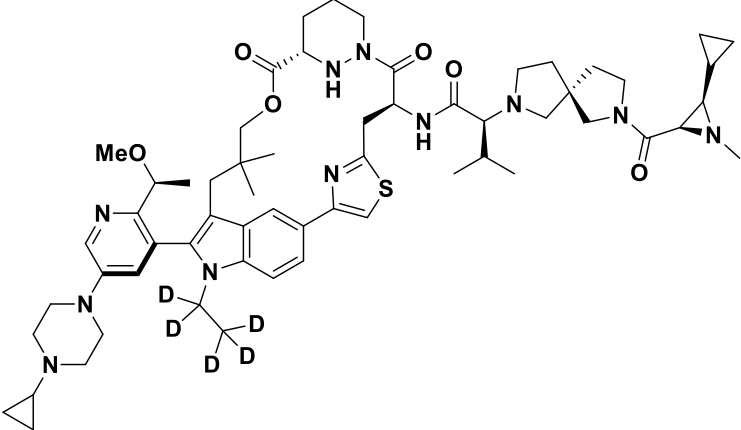
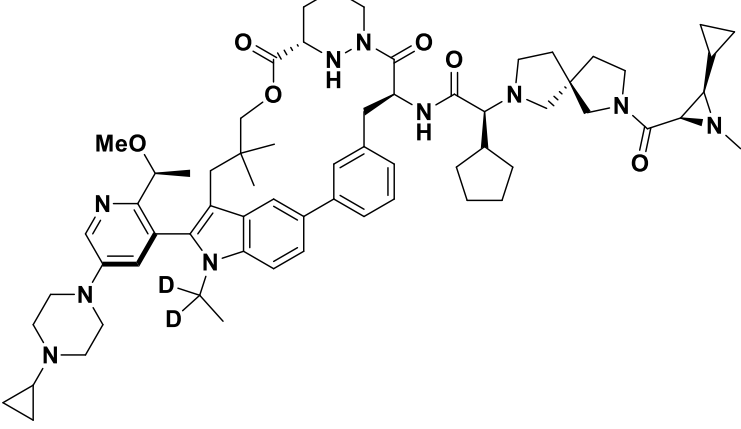
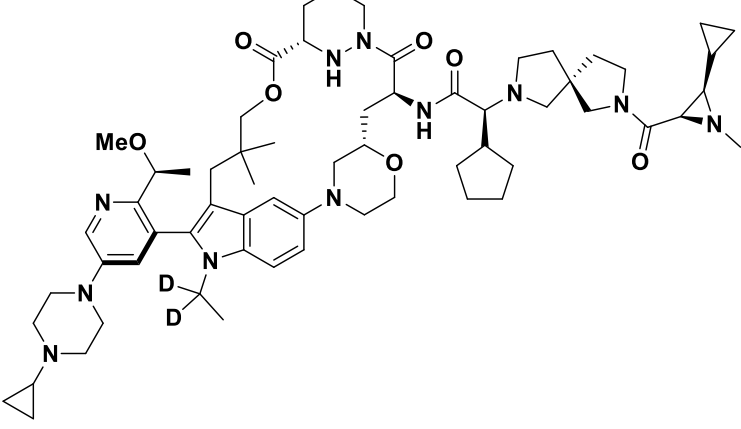
B8

B9

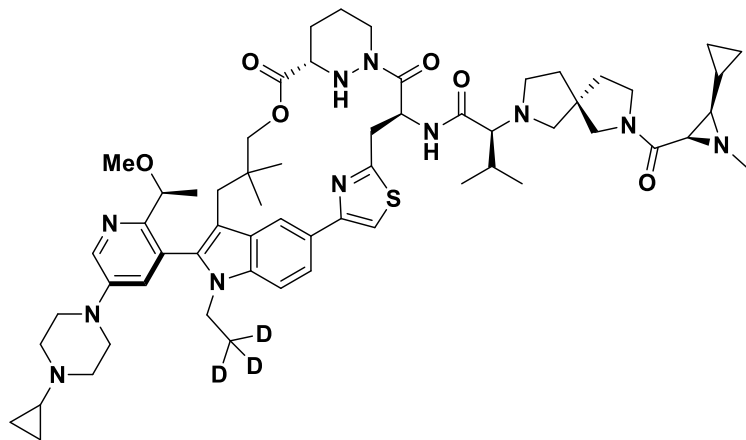
B28	
B29	
B30	

Tener en cuenta que algunos compuestos se muestran con enlaces planos o en cuña. En algunos casos, se ha determinado la estereoquímica relativa de los estereoisómeros; en algunos casos, se ha determinado la estereoquímica absoluta. En algunos casos, un solo número de Ejemplo corresponde a una mezcla de estereoisómeros. Todos los estereoisómeros de los compuestos de la tabla anterior están contemplados en la presente invención. En formas de realización particulares, se contempla un atropisómero de un compuesto de la tabla anterior.

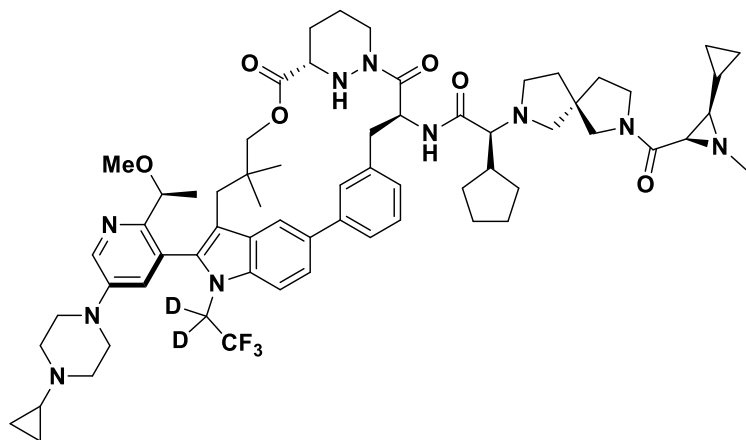
B3	
B4	
B5	

B15	 Chemical structure of B15: A complex molecule featuring a central indole core. The indole ring is substituted with a 4-(cyclopropylmethyl)piperazine group at position 2, a 4-methoxyphenyl group at position 3, and a 4-(4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl)phenyl group at position 5. The indole nitrogen is substituted with a 4-(4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl)phenyl group. The molecule also contains a 4-(4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl)phenyl group at position 6, a 4-(4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl)phenyl group at position 7, and a 4-(4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl)phenyl group at position 8. The molecule is labeled B15.
B16	 Chemical structure of B16: A complex molecule featuring a central indole core. The indole ring is substituted with a 4-(cyclopropylmethyl)piperazine group at position 2, a 4-methoxyphenyl group at position 3, and a 4-(4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl)phenyl group at position 5. The indole nitrogen is substituted with a 4-(4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl)phenyl group. The molecule also contains a 4-(4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl)phenyl group at position 6, a 4-(4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl)phenyl group at position 7, and a 4-(4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl)phenyl group at position 8. The molecule is labeled B16.
B17	 Chemical structure of B17: A complex molecule featuring a central indole core. The indole ring is substituted with a 4-(cyclopropylmethyl)piperazine group at position 2, a 4-methoxyphenyl group at position 3, and a 4-(4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl)phenyl group at position 5. The indole nitrogen is substituted with a 4-(4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl)phenyl group. The molecule also contains a 4-(4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl)phenyl group at position 6, a 4-(4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl)phenyl group at position 7, and a 4-(4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl)phenyl group at position 8. The molecule is labeled B17.

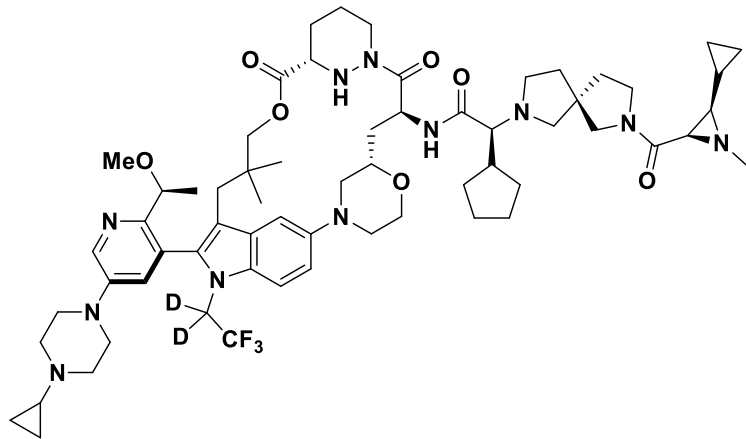
B21

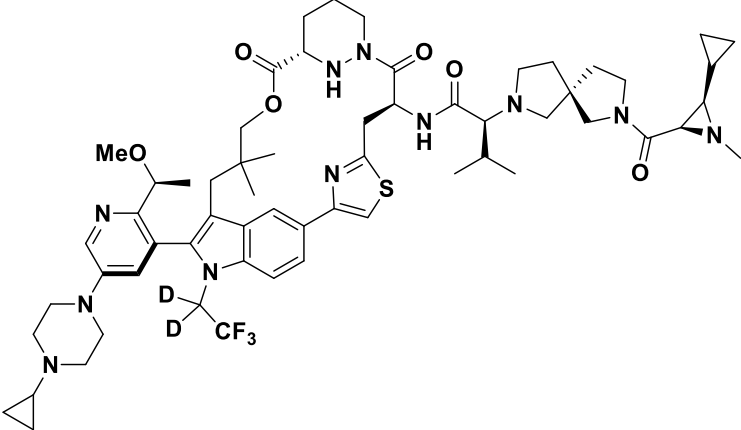
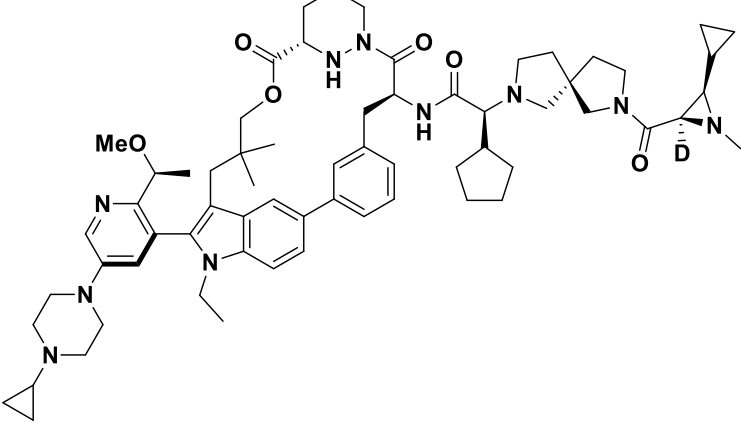
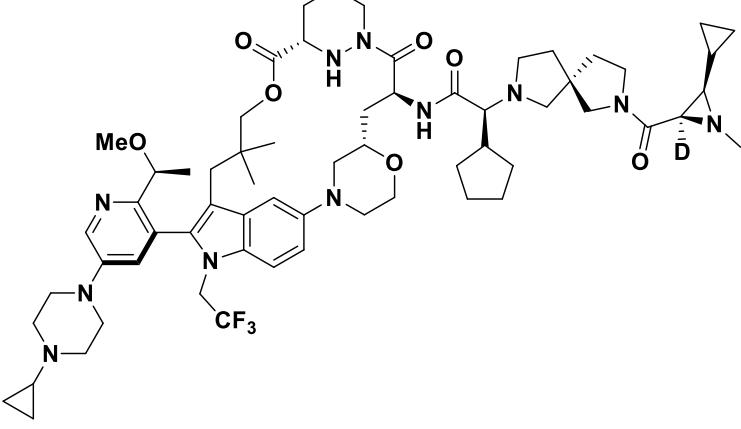


B22

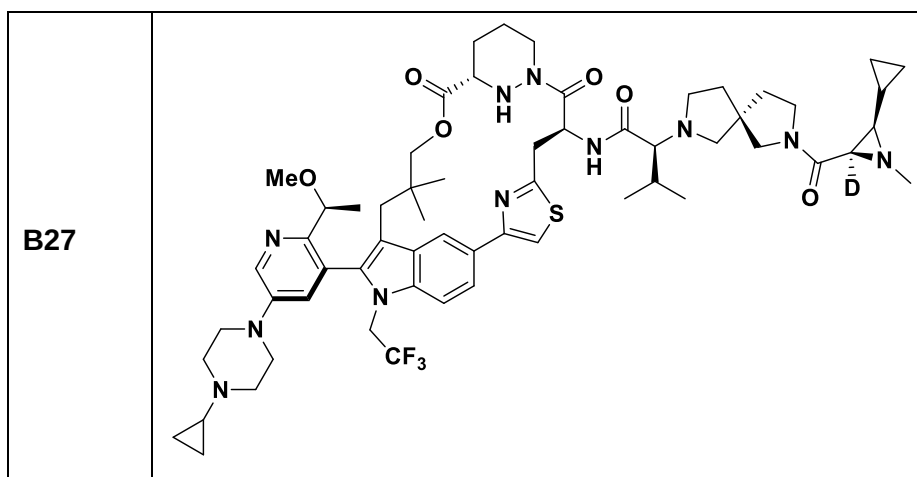


B23



B24	 Chemical structure of B24: A complex molecule featuring a central indole ring system. The indole nitrogen is substituted with a trifluoromethyl group (CF₃) and two deuterium atoms (D). The indole ring is connected to a pyridine ring, which is further substituted with a methoxy group (MeO) and a piperazine ring. The piperazine ring is connected to a cyclopropyl group. The indole ring is also connected to a thiophene ring, which is further substituted with a piperazine ring and a cyclopropyl group. The thiophene ring is connected to a piperazine ring, which is further substituted with a cyclopropyl group. The piperazine ring is connected to a cyclopropyl group. The piperazine ring is connected to a cyclopropyl group. The piperazine ring is connected to a cyclopropyl group.
B25	 Chemical structure of B25: A complex molecule featuring a central indole ring system. The indole nitrogen is substituted with a trifluoromethyl group (CF₃) and two deuterium atoms (D). The indole ring is connected to a pyridine ring, which is further substituted with a methoxy group (MeO) and a piperazine ring. The piperazine ring is connected to a cyclopropyl group. The indole ring is also connected to a thiophene ring, which is further substituted with a piperazine ring and a cyclopropyl group. The thiophene ring is connected to a piperazine ring, which is further substituted with a cyclopropyl group. The piperazine ring is connected to a cyclopropyl group. The piperazine ring is connected to a cyclopropyl group. The piperazine ring is connected to a cyclopropyl group.
B26	 Chemical structure of B26: A complex molecule featuring a central indole ring system. The indole nitrogen is substituted with a trifluoromethyl group (CF₃) and two deuterium atoms (D). The indole ring is connected to a pyridine ring, which is further substituted with a methoxy group (MeO) and a piperazine ring. The piperazine ring is connected to a cyclopropyl group. The indole ring is also connected to a thiophene ring, which is further substituted with a piperazine ring and a cyclopropyl group. The thiophene ring is connected to a piperazine ring, which is further substituted with a cyclopropyl group. The piperazine ring is connected to a cyclopropyl group. The piperazine ring is connected to a cyclopropyl group. The piperazine ring is connected to a cyclopropyl group.

61



Tener en cuenta que algunos compuestos se muestran con enlaces planos o en cuña. En algunos casos, un solo número de Ejemplo corresponde a una mezcla de estereoisómeros. Todos los estereoisómeros de los compuestos de la tabla anterior están contemplados en la presente invención. En formas de realización particulares, se contempla un atropisómero de un compuesto de la tabla anterior.

5

En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención es un compuesto que se selecciona de la Tabla 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o sus estereoisómeros. En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención es un compuesto que se selecciona de la Tabla 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o sus atropisómeros.

10

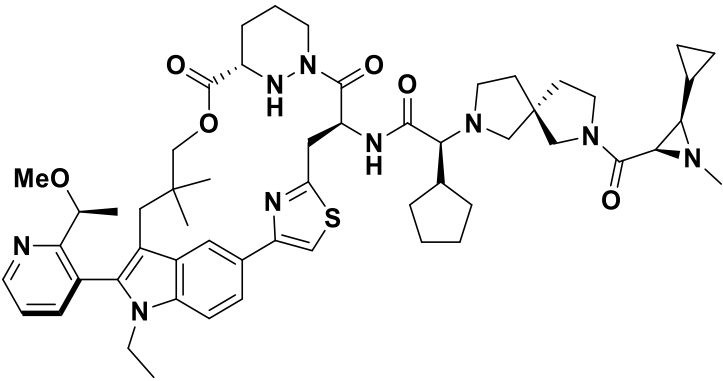
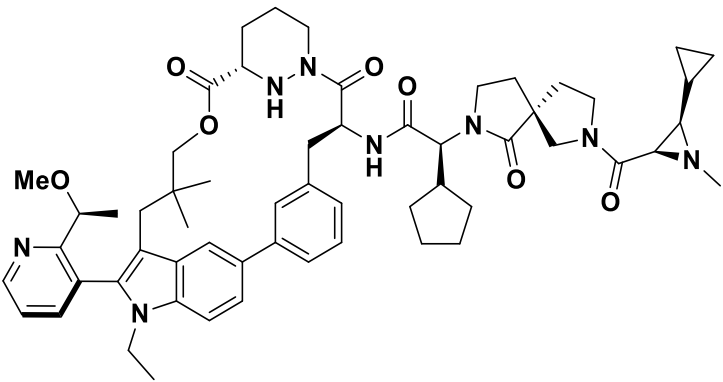
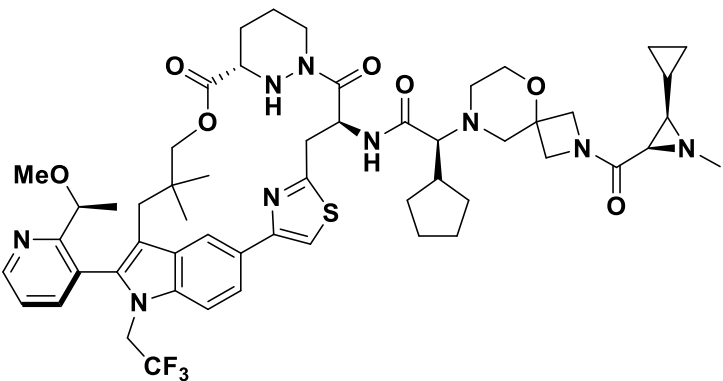
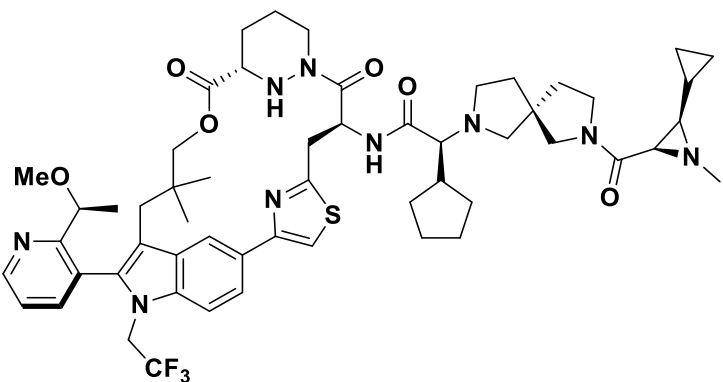
En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención no es un compuesto que se selecciona de la Tabla 3. En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención no es un compuesto que se selecciona de la Tabla 3 ni una de sus sales farmacéuticamente aceptables ni sus estereoisómeros. En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención no es

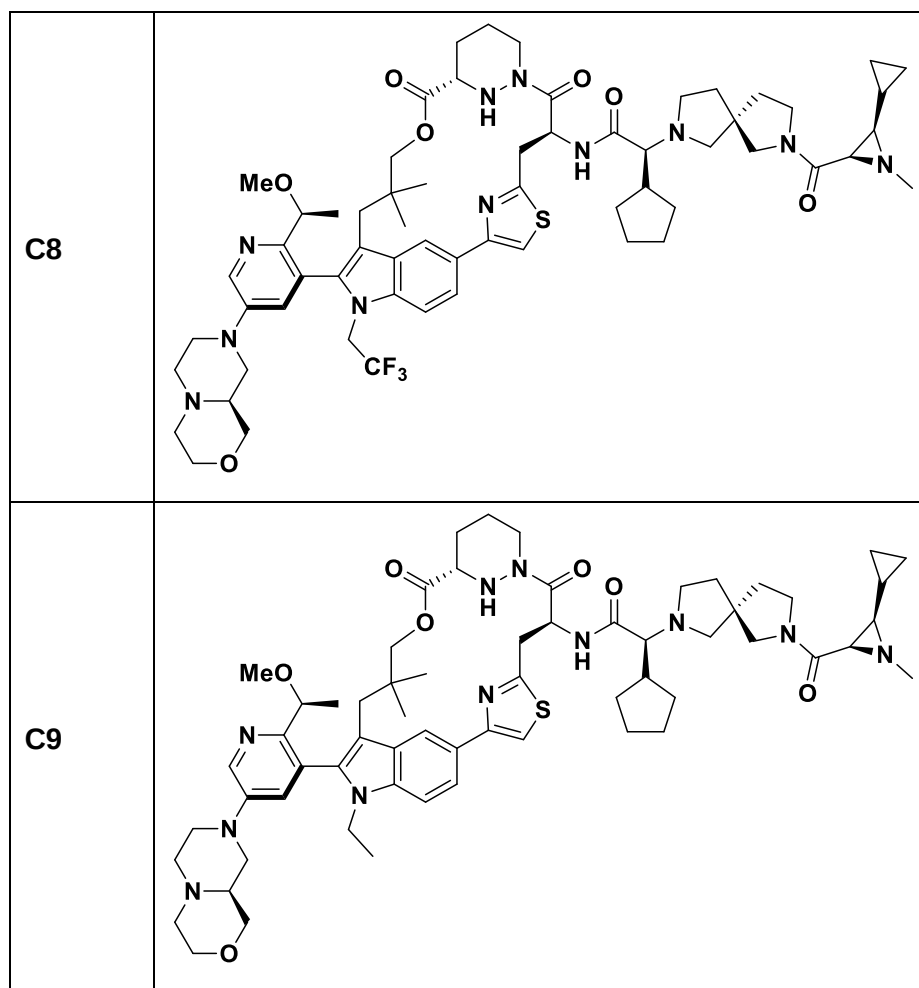
15

un compuesto que se selecciona de la Tabla 3 ni una de sus sales farmacéuticamente aceptables ni sus atropisómeros.

Tabla 3: Determinados compuestos

Ej. n.º	Estructura
---------	------------

C1	
C2	
C3	
C4	



En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención incluye un grupo reticulado (por ejemplo, un resto de aziridina opcionalmente sustituido) unido a un resto orgánico que es un resto de unión a Ras donde, tras el contacto del compuesto con una proteína Ras, el compuesto se une a la proteína Ras para formar un conjugado. Por ejemplo, el grupo reticulado (por ejemplo, un resto de aziridina opcionalmente sustituido) del compuesto puede unirse, por ejemplo, reticularse, a un aminoácido de la proteína Ras para formar el conjugado. En algunas formas de realización, el resto de unión a Ras es un resto de unión a K-Ras. En algunas formas de realización, el resto de unión a K-Ras se une con un residuo de un bolsillo de unión K-Ras Switch-II de la proteína K-Ras. En algunas formas de realización, el resto de unión a Ras es un resto de unión a H-Ras que une un residuo de un bolsillo de unión a H-Ras Switch-II de una proteína H-Ras. En algunas formas de realización, el resto de unión a Ras de un resto de unión a N-Ras que une un residuo de un bolsillo de unión N-Ras Switch-II de una proteína N-Ras. El resto de unión a Ras típicamente tiene un peso molecular de menos de 1200 Da. Ver, por ejemplo, Johnson et al., 292:12981-12993 (2017) para una descripción de dominios de proteínas Ras, incorporados en el presente por referencia.

En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención es o actúa como un profármaco, como con respecto a la administración a una célula o un sujeto que lo necesita.

- 5 También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se proporciona un conjugado o su sal, que comprende la estructura de la Fórmula III:

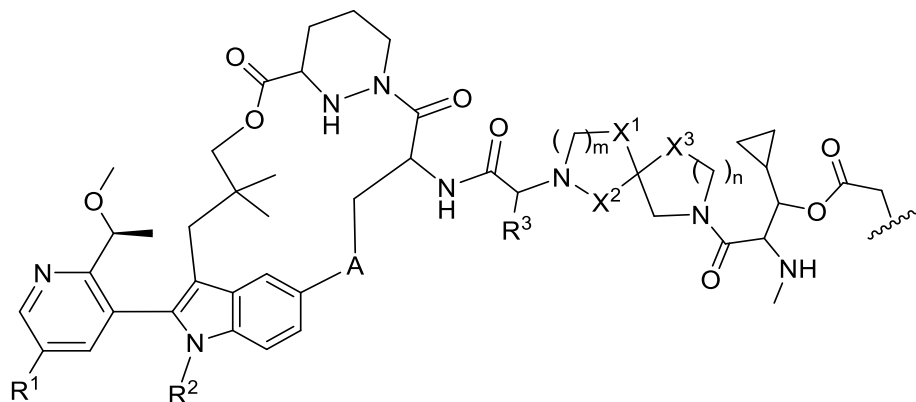
10

M-P¹

Fórmula III

- 15 donde P¹ es un resto orgánico monovalente; y

M tiene la estructura de la fórmula IV:



Fórmula IV,

- 20 en donde A es heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

cada uno de X¹, X² y X³ se selecciona independientemente de CH₂, CF₂, C=O u O;

m es 1 o 2;

- 25 n es 0 o 1;

R¹ es hidrógeno, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

R³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

y donde cada hidrógeno de la Fórmula IV se enriquece opcionalmente, de manera independiente, isotópicamente por deuterio.

En algunas formas de realización de conjugados de la presente invención, el resto orgánico monovalente es una proteína. En algunas formas de realización, la proteína es una proteína Ras. En algunas formas de realización, la proteína Ras es K-Ras G12D o K-Ras G13D. En algunas formas de realización de los conjugados de la presente invención, M está unido a un residuo de aminoácido del resto orgánico monovalente.

En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención tiene una biodisponibilidad oral (%F) mayor en comparación con lo que se conoce en la técnica. Los métodos para la medición de la biodisponibilidad oral se conocen en la técnica, y uno de estos métodos se proporciona a continuación:

La biodisponibilidad oral puede determinarse en ratones BALB/c. Tras la administración intravenosa (IV) en bolo y mediante sonda oral (PO) de un compuesto de ensayo, se cosechan aproximadamente 30 µL de muestras de sangre completa en los momentos indicados en tubos que contienen K₂EDTA. Para algunos compuestos, las muestras de sangre se centrifugan a 4600 rpm a 4 °C durante alrededor de 5 minutos y las muestras de plasma se almacenan a -80 °C antes del bioanálisis. Las muestras de plasma o sangre se extraen a través de precipitación de proteínas y se analizan mediante espectrometría de masas en tándem (UPLC MS/MS), por ejemplo, espectrometría de masas AB Sciex Triple Quad 6500+ acoplado con un sistema Acquity UPLC mediante el uso de ionización positiva por electropulverización.

Todos los parámetros PK pueden derivarse de los datos de concentración sanguínea (o plasmática) en el tiempo con análisis no compartimental mediante el uso de WinNonlin. La biodisponibilidad (F%, también %F) se estima mediante el uso de la siguiente ecuación:

$$F\% = \frac{AUC_{inf,PO}}{AUC_{inf,IV}} \cdot \frac{Dosis_{IV}}{Dosis_{PO}}$$

AUC_{inf,PO} es el área debajo de la concentración sanguínea (o plasmática) en el tiempo, desde el momento cero hasta el infinito después de la administración PO.

$AUC_{inf,IV}$ es el área debajo de la concentración sanguínea (o plasmática) en el tiempo, desde el momento cero hasta el infinito después de la administración IV.

$Dosis_{IV}$ es la dosis total de administración IV

$Dosis_{PO}$ es la dosis total de administración PO

5 En general, se prefieren valores de F% (o %F) mayores que 10%.

De los 19 compuestos de la Tabla 1 descritos en este documento que se evaluaron para determinar la biodisponibilidad oral, todos menos tres tenían %F mayor que 10%. Además, todos excepto tres reticulan el residuo G12D de K-Ras más de 60% durante un plazo de 6 horas en el ensayo bioquímico de reticulación descrito en el presente documento. Trece de los compuestos analizados tenían un %F mayor que 10% y reticularon el residuo G12D de K-Ras más de 60%. Sin limitarse a la la teoría, los inventores afirman que la acción del resto de N-metil aziridina de los compuestos descritos en el presente documento es principalmente responsable de esta actividad inesperada.

15 En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención es selectivo para uno o más mutantes particulares de Ras sobre otros mutantes de Ras o el tipo salvaje en comparación con los conocidos en la técnica. Se conocen en la técnica los métodos para medir tal selectividad, tales como el ensayo de unión a Ras-Raf, para el cual se proporciona un protocolo en la presente:

20 El propósito de este ensayo bioquímico es medir la capacidad de los compuestos de prueba para facilitar la formación de un complejo ternario entre una isoforma de Ras cargada de nucleótidos y la ciclofilina A; el complejo ternario resultante interrumpe la unión a una construcción $BRAF^{RBD}$, inhibiendo la señalización de Ras a través de un efector RAF.

25 En un tampón de ensayo que contiene 25 mM de HEPES pH 7,3, 0,002% de Tween20, 0,1% de BSA, 100 mM de NaCl y 5 mM de $MgCl_2$, se combinan la ciclofilina A sin etiqueta, His6-K-Ras-GMPPNP (u otra variante de Ras) y GST- $BRAF^{RBD}$ en una placa de ensayo de 384 pocillos a concentraciones finales de 25 μ M, 12,5 nM y 50 nM, respectivamente. El compuesto se presenta en los pocillos de la placa como una serie de dilución triple de 10 puntos que comienza con una concentración final de 30 μ M. Después de la incubación a 25 °C durante 3 horas, se añade una mezcla de Anti-His Eu-W1024 y anti-GST alofocianina a los pocillos de la muestra de ensayo a concentraciones finales de 10 nM y 50 nM, respectivamente, y la reacción se incuba durante 1,5 horas adicionales. La señal TR-FRET se lee en un lector de microplacas (Ex 320 nm, Em 665/615 nm). Los compuestos que facilitan la interrupción de un

complejo Ras:RAF se identifican como aquellos que provocan una disminución de la relación TR–FRET en relación con los pocillos de control de DMSO.

5 Por consiguiente, en algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención son selectivos para KRAS^{G12D} sobre otros mutantes de Ras o sobre el tipo salvaje. Los compuestos de la presente invención también pueden presentar una selectividad mayor con respecto a otros mutantes de RAS descritos en la presente, o combinaciones de estos.

10 En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención es más potente para uno o más mutantes particulares de Ras sobre otros mutantes de Ras o el tipo salvaje en comparación con los conocidos en la técnica. Se conocen en la técnica los métodos para medir tal potencia, tales como el ensayo pERK, para el cual se proporciona un protocolo en los Ejemplos que se indican más adelante. Por consiguiente, en algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención presentan una potencia mayor con respecto a KRAS^{G12D} que lo que se conoce en la técnica. Los compuestos de
15 la presente invención también pueden presentar una potencia mayor con respecto a otros mutantes de RAS descritos en la presente, o combinaciones de estos.

En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención presenta un efecto perjudicial mayor sobre la viabilidad celular con respecto a uno o más mutantes particulares de Ras sobre otros
20 mutantes de Ras o el tipo salvaje en comparación con los conocidos en la técnica. Se conocen en la técnica los métodos para medir la viabilidad celular, tales como el ensayo de viabilidad celular CellTiter-Glo® descrito a continuación:

*Nota – El siguiente protocolo describe un procedimiento para monitorizar la viabilidad celular de las
25 líneas celulares de cáncer mutante K–Ras en respuesta a un compuesto de la invención. Pueden emplearse otras isoformas de RAS, aunque el número de células a sembrar variará en función de la línea celular utilizada.*

El propósito de este ensayo celular es determinar los efectos de los compuestos de prueba en la
30 proliferación de las líneas celulares de cáncer Ras humano (por ejemplo, NCI–H358 (K–Ras G12C), AsPC–1 (K–Ras G12D) y Capan–1 (K–Ras G12V)) durante un período de tratamiento de 5 días, cuantificando la cantidad de ATP presente en el punto final utilizando el reactivo CellTiter–Glo® 2.0 (Promega).

Las células se siembran a 250 células/pocillo en 40 µl de medio de crecimiento en placas de ensayo de 384 pocillos y se incuban durante la noche en una atmósfera humidificada de 5% de CO₂ a 37 °C. El día del ensayo, las soluciones madre de 10 mM de los compuestos de prueba se diluyen primero en soluciones de 3 mM con DMSO al 100%. Las soluciones de compuestos bien mezcladas (15 µL) se transfieren a los siguientes pocillos que contienen 30 µL de DMSO al 100%, y se repite la operación hasta obtener una dilución en serie de 3 veces la concentración de 9 (concentración inicial del ensayo de 10 µM). Los compuestos de ensayo (132,5 nL) se dividen directamente en las placas de ensayo que contienen células. Las placas se agitan durante 15 segundos a 300 rpm, se centrifugan y se incuban en una atmósfera humidificada de 5% de CO₂ a 37 °C durante 5 días. El día 5, las placas de ensayo y su contenido se equilibran a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Se agrega el reactivo CellTiter–Glo® 2.0 (25 µl) y el contenido de las placas se mezcla durante 2 minutos en un agitador orbital antes de incubarlo a temperatura ambiente durante 10 minutos. La luminiscencia se mide con el PerkinElmer Enspire. Los datos se normalizan mediante lo siguiente: (señal de la muestra/promedio de DMSO)*100. Los datos se ajustan mediante un ajuste logístico de cuatro parámetros.

Por consiguiente, en algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención presentan una disminución mayor de la viabilidad celular con respecto a KRAS^{G12D} en comparación con los conocidos en la técnica. Los compuestos de la presente invención también pueden presentar una disminución mayor de la viabilidad celular con respecto a otros mutantes de RAS descritos en la presente, o combinaciones de estos.

En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención puede presentar una mayor permeabilidad, solubilidad o estabilidad metabólica, o una combinación de estas, en comparación con los conocidos en la técnica. Los compuestos de la presente invención pueden presentar una mayor estabilidad ácida, tal como en un ensayo de estabilidad de fluido gástrico simulado. Se conocen en la técnica los métodos para medir dichas propiedades. Un compuesto de la presente invención puede presentar una mayor reticulación de Ras que un compuesto conocido en la técnica. En la presente se proporciona un método para medir la reticulación de Ras. En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención puede presentar mejoras con respecto a cualquiera de las siguientes propiedades, o una combinación de estas, en comparación a los conocidos en la técnica: selectividad, potencia, viabilidad celular, estabilidad metabólica, estabilidad ácida, reticulación, permeabilidad o solubilidad.

- También se proporciona un método de tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesita, en donde el método comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. El cáncer puede ser, por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia
- 5 mieloide aguda, mieloma múltiple, adenocarcinoma de glándula tiroides, síndrome mielodisplásico o carcinoma de pulmón de células escamosas. En algunas formas de realización, el cáncer comprende una mutación Ras, como K-Ras G12D o K-Ras G13D. En el presente documento se describen otras mutaciones de Ras.
- 10 Además, se proporciona un método para tratar un trastorno relacionado con la proteína Ras. en un sujeto que lo necesita, en donde el método comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 Además, se proporciona un método para inhibir una proteína Ras en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, la proteína Ras es K-Ras G12D o K-Ras G13D. En el presente documento se describen otras proteínas Ras. La célula puede ser una célula cancerosa, tal como una célula de cáncer de páncreas, una célula de cáncer colorrectal, una célula de cáncer de
- 20 pulmón de células no pequeñas, una célula de leucemia mieloide aguda, una célula de mieloma múltiple, una célula de adenocarcinoma de glándula tiroides, una célula de síndrome mielodisplásico o una célula de carcinoma de pulmón de células escamosas. En este documento se describen otros tipos de cáncer. La célula puede ser *in vivo* o *in vitro*.
- 25 Con respecto a los compuestos de la presente invención, un estereoisómero puede presentar una mejor inhibición que otro estereoisómero. Por ejemplo, un atropisómero puede exhibir inhibición, mientras que otros atropisómeros pueden exhibir poca o ninguna inhibición.
- En algunas formas de realización, un método o uso descrito en este documento comprende además la
- 30 administración de una terapia anticancerígena adicional. En algunas formas de realización, el terapi adicional contra el cáncer es un inhibidor de EGFR, un segundo inhibidor de Ras, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de Raf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ERK, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de PTEN, un inhibidor de AKT, un inhibidor de mTORC1, un inhibidor de BRAF, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de PD-1, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de HER2 o una

combinación de los mismos. En algunas formas de realización, la terapia anticancerígena adicional es un inhibidor de SHP2. En el presente documento se describen otras terapias contra el cáncer adicionales.

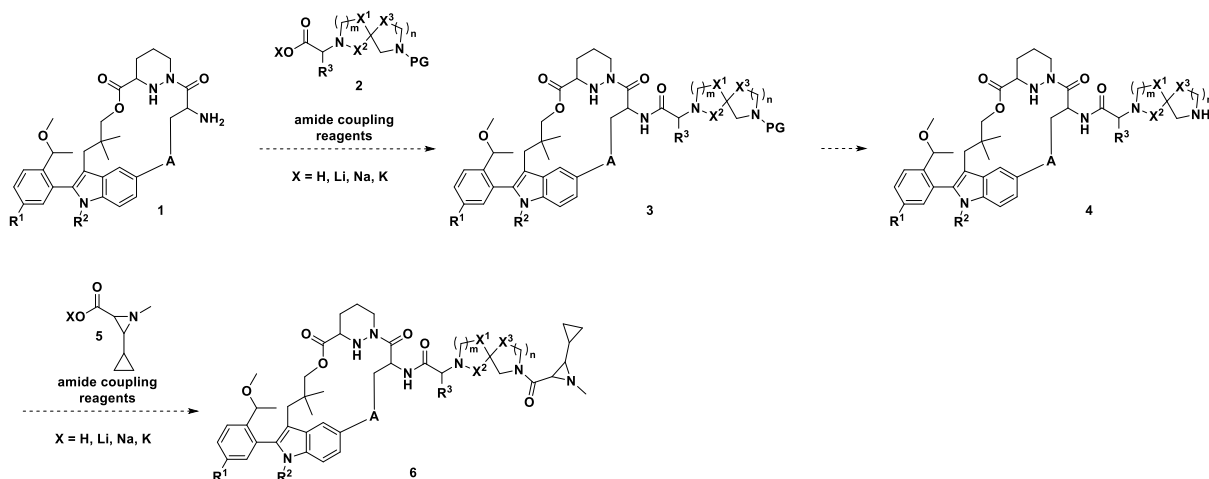
5 Métodos de síntesis

Los compuestos descritos en este documento pueden estar hechos de materiales de partida disponibles en el mercado o sintetizados usando procesos orgánicos, inorgánicos o enzimáticos conocidos.

- 10 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en una serie de métodos bien conocidos por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar utilizando los métodos descritos en los Esquemas a continuación, junto con métodos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones de los mismos como se aprecia en los expertos en la técnica. Estos métodos incluyen, pero sin limitación, los métodos
- 15 descritos en los Esquemas a continuación.

- Los compuestos de la Tabla 1 del presente documento se prepararon utilizando los métodos descritos en el presente documento o se prepararon utilizando los métodos descritos en el presente documento combinados con el conocimiento de un experto en la técnica. Los compuestos de la Tabla 2 se pueden
- 20 preparar utilizando los métodos descritos en el presente documento o se pueden preparar utilizando los métodos descritos en el presente documento combinados con el conocimiento de un experto en la técnica.

Esquema 1. Síntesis general de macrociclos que contienen aziridina



Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de este tipo pueden prepararse por reacción de una amina apropiada (**1**) con un ácido carboxílico que contiene amina protegida (**2**) en presencia de reactivos de acoplamiento de amida estándar para dar **3**, seguido por desprotección de la amina para producir **4**. El acoplamiento de una aziridina carboxilato (**5**) en presencia de reactivos de acoplamiento de amida estándar produce el compuesto final (**6**).

Composiciones farmacéuticas y métodos de uso

Composiciones farmacéuticas y métodos de administración

Los compuestos a los que se refiere la invención son inhibidores de Ras, y son útiles en el tratamiento del cáncer. En consecuencia, una realización de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, así como métodos de uso de los compuestos de la invención para preparar dichas composiciones.

Como se utiliza en el presente documento, el término “composición farmacéutica” se refiere a un compuesto, como un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, formulado junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas formas de realización, un compuesto está presente en una composición farmacéutica en una cantidad de dosis unitaria apropiada para su administración en un régimen terapéutico que muestra una probabilidad estadísticamente significativa de lograr un efecto terapéutico predeterminado cuando se

administra a una población relevante. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas pueden estar especialmente formuladas para su administración en forma sólida o líquida, incluidas las adaptadas para lo siguiente: administración oral, por ejemplo, empapadores (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo los destinados a la absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicar en la lengua; administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o una formulación de liberación sostenida; aplicación tópica, por ejemplo, como crema, pomada o parche de liberación controlada o aerosol aplicado a la piel, los pulmones o la cavidad oral; por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como pesario, crema o espuma; por vía sublingual; por vía ocular; por vía transdérmica; o por vía nasal, pulmonar y a otras superficies mucosas.

Un “excipiente farmacéuticamente aceptable”, tal y como se utiliza aquí, se refiere a cualquier ingrediente inactivo (por ejemplo, un vehículo capaz de suspender o disolver el compuesto activo) que tenga las propiedades de ser no tóxico y no inflamatorio en un sujeto. Los excipientes típicos incluyen, por ejemplo: antiadherentes, antioxidantes, aglutinantes, recubrimientos, ayudas a la compresión, desintegrantes, tintes (colores), emolientes, emulsionantes, rellenos (diluyentes), formadores de película o recubrimientos, sabores, fragancias, deslizantes (potenciadores del flujo), lubricantes, conservantes, tintas de impresión, sorbentes, agentes de suspensión o dispersión, edulcorantes o aguas de hidratación. Los excipientes incluyen, pero no se limitan a hidroxitolueno butilado opcionalmente sustituido (BHT), carbonato de calcio, fosfato de calcio (dibásico), estearato de calcio, croscarmelosa, polivinilpirrolidona reticulada, ácido cítrico, crospovidona, cisteína, etilcelulosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa opcionalmente sustituida, hidroxipropilmetilcelulosa opcionalmente sustituida, lactosa, estearato de magnesio, maltitol, manitol, metionina, metilcelulosa, metilparabeno, celulosa microcristalina, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, povidona, almidón pregelatinizado, propilparabeno, palmitato de retinilo, goma laca, dióxido de silicio, carboximetilcelulosa de sodio, citrato de sodio, almidón glicolato de sodio, sorbitol, almidón (de maíz), ácido esteárico, sacarosa, talco, dióxido de titanio, vitamina A, vitamina E, vitamina C y xilitol. Los expertos en la técnica están familiarizados con una variedad de agentes y materiales útiles como excipientes. Véase, por ejemplo, Ansel, et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. En algunas formas de realización, una composición incluye al menos dos excipientes farmacéuticamente aceptables diferentes.

Los compuestos descritos en el presente documento, se indiquen expresamente o no, pueden proporcionarse o utilizarse en forma de sal, por ejemplo, una forma de sal farmacéuticamente aceptable, a menos que se indique expresamente lo contrario. El término “sal farmacéuticamente aceptable”, tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a aquellas sales de los compuestos descritos en el presente documento que son, dentro del ámbito del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y otros animales sin una toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se describen sales farmacéuticamente aceptables en: Berge et al., *J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977 y en *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Eds. P.H. Stahl y C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Las sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos descritos en el presente documento o por separado mediante la reacción del grupo base libre con un ácido orgánico adecuado.

Los compuestos de la invención pueden tener grupos ionizables para poder ser preparados como sales farmacéuticamente aceptables. Estas sales pueden ser sales de adición de ácidos que implican ácidos inorgánicos u orgánicos o las sales pueden, en el caso de las formas ácidas de los compuestos de la invención, prepararse a partir de bases inorgánicas u orgánicas. En algunas formas de realización, los compuestos se preparan o utilizan como sales farmacéuticamente aceptables preparadas como productos de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. Los ácidos y las bases farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica, como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, bromhídrico, acético, láctico, cítrico o tartárico para formar sales de adición de ácidos, y el hidróxido de potasio, el hidróxido de sodio, el hidróxido de amonio, la cafeína, diversas aminas y similares para formar sales básicas. Los métodos para la preparación de las sales apropiadas están bien establecidos en la técnica.

Las sales de adición de ácido representativas incluyen sales de acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemisulfato, heptonato, hexanoato, hidrobromuro, hidrocioruro, hidroyoduro, 2-etanosulfonato de hidroxilo opcionalmente sustituido, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato,

succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina, incluyendo, pero sin limitarse a amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares.

Tal y como se utiliza aquí, el término “sujeto” se refiere a cualquier miembro del reino animal. En algunas formas de realización, el término “sujeto” se refiere a los seres humanos, en cualquier etapa de desarrollo. En algunas formas de realización, el término “sujeto” se refiere a un paciente humano. En algunas formas de realización, “sujeto” se refiere a animales no humanos. En algunas formas de realización, el animal no humano es un mamífero (por ejemplo, un roedor, un ratón, una rata, un conejo, un mono, un perro, un gato, una oveja, un ganado, un primate o un cerdo). En algunas formas de realización, los sujetos incluyen, pero no se limitan a, mamíferos, aves, reptiles, anfibios, peces o gusanos. En algunas formas de realización, un sujeto puede ser un animal transgénico, un animal modificado genéticamente o un clon.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “forma de dosificación” se refiere a una unidad físicamente discreta de un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la presente invención) para su administración a un sujeto. Cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto. En algunas formas de realización, dicha cantidad es una cantidad de dosis unitaria (o una fracción entera de la misma) apropiada para la administración de acuerdo con un régimen de dosificación que se ha determinado que se correlaciona con un resultado deseado o beneficioso cuando se administra a una población relevante (es decir, con un régimen de dosificación terapéutico). Los expertos en la técnica saben que la cantidad total de una composición o compuesto terapéutico que se administra a un sujeto concreto la determinan uno o más médicos que lo atienden y puede implicar la administración de múltiples formas de dosificación.

Como se utiliza en el presente documento, el término “régimen de dosificación” se refiere a un conjunto de dosis unitarias (típicamente más de una) que se administran individualmente a un sujeto, típicamente separadas por períodos de tiempo. En algunas formas de realización, un compuesto terapéutico dado (por ejemplo, un compuesto de la presente invención) tiene un régimen de dosificación recomendado, que puede incluir una o más dosis. En algunas formas de realización, un régimen de dosificación comprende una pluralidad de dosis, cada una de las cuales está separada entre sí por un período de tiempo de la misma duración; en algunas formas de realización, un régimen de dosificación comprende

una pluralidad de dosis y al menos dos períodos de tiempo diferentes que separan las dosis individuales. En algunas formas de realización, todas las dosis dentro de un régimen de dosificación son de la misma cantidad de dosis unitaria. En algunas formas de realización, diferentes dosis dentro de un régimen de dosificación son de diferentes cantidades. En algunas formas de realización, un régimen de dosificación comprende una primera dosis en una primera cantidad de dosis, seguida de una o más dosis adicionales en una segunda cantidad de dosis diferente de la primera. En algunas formas de realización, un régimen de dosificación comprende una primera dosis en una primera cantidad de dosis, seguida de una o más dosis adicionales en una segunda cantidad de dosis igual a la primera cantidad de dosis. En algunas formas de realización, un régimen de dosificación está correlacionado con un resultado deseado o beneficioso cuando se administra a una población relevante (es decir, es un régimen de dosificación terapéutico).

Un “régimen terapéutico” se refiere a un régimen de dosificación cuya administración en una población relevante se correlaciona con un resultado terapéutico deseado o beneficioso.

15

El término “tratamiento” (también “tratar” o “que trata”), en su sentido más amplio, se refiere a cualquier administración de una sustancia (por ejemplo, un compuesto de la presente invención) que alivia parcial o totalmente, mejora, alivia, inhibe, retrasa la aparición, reduce la gravedad o reduce la incidencia de uno o más síntomas, características o causas de una enfermedad, trastorno o condición particular. En algunas formas de realización, dicho tratamiento puede administrarse a un sujeto que no presenta signos de la enfermedad, el trastorno o la afección en cuestión o de un sujeto que sólo presenta signos tempranos de la enfermedad, el trastorno o la afección. Alternativa o adicionalmente, en algunas formas de realización, el tratamiento puede administrarse a un sujeto que presenta uno o más signos establecidos de la enfermedad, trastorno o afección relevante. En algunas formas de realización, el tratamiento puede administrarse a un sujeto al que se le ha diagnosticado la enfermedad, el trastorno o la afección en cuestión. En algunas formas de realización, el tratamiento puede ser de un sujeto que se sabe que tiene uno o más factores de susceptibilidad que están estadísticamente correlacionados con un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad, el trastorno o la afección en cuestión.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad que es suficiente, cuando se administra a una población que padece o es susceptible de padecer una enfermedad, trastorno o afección de acuerdo con un régimen de dosificación terapéutica, para tratar la enfermedad, el trastorno o la afección. En algunas formas de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es aquella que reduce la incidencia o la gravedad, o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, el

trastorno o la afección. Los expertos en la técnica apreciarán que el término “cantidad terapéutica eficaz” no requiere que se logre un tratamiento exitoso en un individuo concreto. Por el contrario, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser la cantidad que proporcione una respuesta farmacológica deseada particular en una cantidad significativa de sujetos cuando se administra a pacientes que necesitan dicho

5 tratamiento. Se entiende específicamente que determinados sujetos pueden, de hecho, ser “refractarios” a una “cantidad terapéuticamente eficaz”. En algunas formas de realización, la referencia a una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una referencia a una cantidad medida en uno o más tejidos específicos (por ejemplo, un tejido afectado por la enfermedad, trastorno o afección) o fluidos (por

10 ejemplo, sangre, saliva, suero, sudor, lágrimas, orina). Los expertos en la técnica apreciarán que, en algunas formas de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz puede formularse o administrarse en una sola dosis. En algunas formas de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz puede formularse o administrarse en una pluralidad de dosis, por ejemplo, como parte de un régimen de dosificación.

15 Para su uso como tratamiento de sujetos, los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden formularse como composiciones farmacéuticas o veterinarias. Dependiendo del sujeto a tratar, el modo de administración y el tipo de tratamiento deseado, por ejemplo, prevención, profilaxis o terapia, los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se formulan de manera acorde con estos parámetros. Se puede encontrar un resumen de dichas

20 técnicas en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a edición, Lippincott Williams & Wilkins, (2005); y *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York, cada uno de los cuales se incorpora aquí por referencia.

Las composiciones pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación

25 o recubrimiento, respectivamente, y las presentes composiciones farmacéuticas pueden contener desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 99%, desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 90%, o desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 20% de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso o volumen. En algunas formas de realización, los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de

30 los mismos, descritos en el presente documento pueden estar presentes en cantidades que suman el 1-95% en peso del peso total de una composición, tal como una composición farmacéutica.

La composición puede suministrarse en una forma de dosificación adecuada para la administración intraarticular, oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular), rectal, cutánea, subcutánea,

- tópica, transdérmica, sublingual, nasal, vaginal, intravesicular, intrauretral, intratecal, epidural, aural u ocular, o por inyección, inhalación o contacto directo con la mucosa nasal, genitourinaria, reproductiva u oral. Así, la composición farmacéutica puede presentarse en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, suspensiones, emulsiones, soluciones, geles, incluidos
- 5 hidrogeles, pastas, ungüentos, cremas, emplastos, empapadores, dispositivos de administración osmótica, supositorios, enemas, inyectables, implantes, aerosoles, preparaciones adecuadas para la administración iontoforética o aerosoles. Las composiciones pueden formularse de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.
- 10 Tal como se utiliza en el presente documento, el término “administración” se refiere a la administración de una composición (por ejemplo, un compuesto, o una preparación que incluye un compuesto como el descrito en el presente documento) a un sujeto o sistema. La administración a un sujeto animal (por ejemplo, a un ser humano) puede realizarse por cualquier vía apropiada. Por ejemplo, en algunas formas de realización, la administración puede ser bronquial (incluida la instilación bronquial), bucal, enteral,
- 15 interdérmica, intraarterial, intradérmica, intragástrica, intramedular, intramuscular, intranasal, intraperitoneal, intratecal, intravenosa, intraventricular, mucosa, nasal, oral, rectal, subcutánea, sublingual, tópica, traqueal (incluida la instilación intratraqueal), transdérmica, vaginal o vítrea.

- Las formulaciones pueden prepararse de manera adecuada para la administración sistémica o la
- 20 administración tópica o local. Las formulaciones sistémicas incluyen las diseñadas para inyección (por ejemplo, inyección intramuscular, intravenosa o subcutánea) o pueden prepararse para administración transdérmica, transmucosa u oral. Una formulación incluirá generalmente un diluyente, así como, en algunos casos, adyuvantes, tampones, conservantes y similares. Los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden administrarse también en composiciones
- 25 liposomales o como microemulsiones.

- Para la inyección, las formulaciones pueden prepararse en formas convencionales como soluciones o suspensiones líquidas o como formas sólidas adecuadas para la solución o suspensión en líquido antes de la inyección o como emulsiones. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, agua, solución
- 30 salina, dextrosa, glicerol y similares. Dichas composiciones también pueden contener cantidades de sustancias auxiliares no tóxicas, como agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores del pH y similares, como, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitano, etc.

También se han ideado diversos sistemas de liberación sostenida de fármacos. Véase, por ejemplo, la

patente US N.º 5.624.677.

La administración sistémica también puede incluir métodos relativamente no invasivos, como el uso de supositorios, parches transdérmicos, administración transmucosa y administración intranasal. La administración oral también es adecuada para los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las formas adecuadas incluyen jarabes, cápsulas y comprimidos, como se entiende en la técnica.

Cada compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en el presente documento, puede formularse de diversas formas conocidas en la técnica. Por ejemplo, los agentes primero y segundo de la terapia de combinación pueden formularse juntos o por separado. En el presente documento se describen otras formas de realización de terapia combinada.

Los agentes formulados individualmente o por separado pueden empaquetarse juntos como un kit. Los ejemplos no limitantes incluyen, pero no se limitan a, kits que contienen, por ejemplo, dos píldoras, una píldora y un polvo, un supositorio y un líquido en un vial, dos cremas tópicas, etc. El kit puede incluir componentes opcionales que ayuden a la administración de la dosis unitaria a los sujetos, como viales para reconstituir formas en polvo, jeringas para inyecciones, sistemas de administración intravenosa personalizados, inhaladores, etc. Además, el kit de dosis unitarias puede contener instrucciones para la preparación y administración de las composiciones. El kit puede fabricarse como una dosis unitaria de un solo uso para un sujeto, múltiples usos para un sujeto particular (a una dosis constante o en la que los compuestos individuales, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden variar en potencia a medida que progresa la terapia); o el kit puede contener múltiples dosis adecuadas para la administración a múltiples sujetos ("envase a granel"). Los componentes del kit pueden presentarse en cajas de cartón, blísteres, frascos, tubos y similares.

Las formulaciones para uso oral incluyen comprimidos que contienen el o los ingredientes activos en una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes o cargas inertes (por ejemplo, sacarosa, sorbitol, azúcar, manitol, celulosa microcristalina, almidones, incluido el almidón de papa, carbonato de calcio, cloruro de sodio, lactosa, fosfato de calcio, sulfato de calcio o fosfato de sodio); agentes de granulación y desintegración (por ejemplo, derivados de la celulosa, incluida la celulosa microcristalina, almidones, incluida la fécula de papa, croscarmelosa sódica, alginatos o ácido algínico); agentes aglutinantes (por ejemplo, sacarosa, glucosa, sorbitol, acacia, ácido algínico, alginato de sodio, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado,

celulosa microcristalina, silicato de aluminio y magnesio, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa opcionalmente sustituida, etilcelulosa, polivinilpirrolidona o polietilenglicol); y agentes lubricantes, deslizantes y antiadhesivos (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de zinc, ácido esteárico, sílices, aceites vegetales hidrogenados o talco). Otros excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser colorantes, agentes aromatizantes, plastificantes, humectantes, agentes amortiguadores y similares.

Dos o más compuestos pueden estar mezclados en un comprimido, cápsula u otro vehículo, o pueden estar divididos. En un ejemplo, el primer compuesto está contenido en el interior del comprimido, y el segundo en el exterior, de manera que una parte sustancial del segundo compuesto se libera antes de la liberación del primero.

Las formulaciones para uso oral también pueden proporcionarse como comprimidos masticables, o como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte (por ejemplo, almidón de papa, lactosa, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín), o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva. Los polvos, los granulados y los pellets pueden prepararse con los ingredientes mencionados en el apartado de comprimidos y cápsulas de manera convencional utilizando, por ejemplo, una mezcladora, un aparato de lecho fluido o un equipo de secado por aspersión.

La disolución o la liberación controlada por difusión pueden lograrse mediante un recubrimiento adecuado de una formulación de comprimidos, cápsulas, pellets o granulados de compuestos, o incorporando el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una matriz adecuada. Un recubrimiento de liberación controlada puede incluir una o más de las sustancias de recubrimiento mencionadas anteriormente o, por ejemplo goma laca, cera de abejas, glicocera, cera de ricino, cera de carnauba, alcohol estearílico, monoestearato de glicerilo, distearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerol, etilcelulosa, resinas acrílicas, ácido dl-poliláctico, butirato de acetato de celulosa, cloruro de polivinilo acetato de polivinilo, pirrolidona de vinilo, polietileno, polimetacrilato, metilmetacrilato, 2-hidroximetacrilato opcionalmente sustituido, hidrogeles de metacrilato, 1,3-butilenglicol, metacrilato de etilenglicol o poliglicoles. En una formulación de matriz de liberación controlada, el material de la matriz también puede incluir, por ejemplo, metilcelulosa hidratada, cera de carnauba y alcohol estearílico, carbopol 934, silicona, tristearato de glicerilo, acrilato de metilo-metacrilato de metilo, cloruro de polivinilo, polietileno o fluorocarbono halogenado.

Las formas líquidas en las que los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y las composiciones de la presente invención pueden incorporarse para su administración por vía oral incluyen soluciones acuosas, jarabes convenientemente aromatizados, suspensiones acuosas o oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles como el aceite de semilla de algodón, el aceite de sésamo, el aceite de coco o el aceite de maní, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

En general, cuando se administra a un ser humano, la dosis oral de cualquiera de los compuestos de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dependerá de la naturaleza del compuesto, y puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica. Una dosis puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2000 mg por día, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg por día, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg por día, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1500 mg por día, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1500 mg por día, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 2000 mg por día, o cualquier rango derivable de ello. En algunas formas de realización, el intervalo de dosis diaria para administración oral, por ejemplo, puede encontrarse dentro del intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2000 mg por kg de peso corporal de un ser humano, en dosis individuales o divididas. Por otro lado, puede ser necesario utilizar dosificaciones fuera de estos límites en algunos casos.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica puede comprender además un compuesto adicional con actividad antiproliferativa. Dependiendo del modo de administración, los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se formularán en composiciones adecuadas para permitir un suministro fácil. Cada compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una terapia combinada puede formularse de diversas formas conocidas en la técnica. Por ejemplo, los agentes primero y segundo de la terapia combinada pueden formularse juntos o por separado. De manera deseable, el primer y el segundo agente se formulan juntos para la administración simultánea o casi simultánea de los agentes.

Se apreciará que los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse y emplearse en terapias combinadas, es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticas pueden formularse o administrarse simultáneamente con, antes o después de, una o más terapias o procedimientos médicos deseados. La combinación particular de terapias (terapéuticas o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de las

terapias o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a lograr. También se apreciará que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno, o pueden lograr efectos diferentes (por ejemplo, el control de cualquier efecto adverso).

- 5 La administración de cada fármaco en una terapia combinada, tal como se describe en el presente documento, puede ser, independientemente, de una a cuatro veces al día durante un día a un año, e incluso puede ser durante toda la vida del sujeto. Puede estar indicada la administración crónica a largo plazo.

10 *Métodos de uso*

En algunas formas de realización, la invención da a conocer un método para tratar una enfermedad o trastorno que se caracteriza por una actividad aberrante de Ras debido a un mutante de Ras. En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno es un cáncer.

15

En consecuencia, también se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto o sal. En algunas formas de realización, el cáncer es un cáncer colorrectal, un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un cáncer de pulmón de células pequeñas, un cáncer de páncreas, un cáncer de apéndice, un melanoma, una leucemia mieloide aguda, un cáncer de intestino delgado, un cáncer ampular, un cáncer de células germinales, un cáncer de cuello de útero, un cáncer de origen primario desconocido, un cáncer de endometrio, un cáncer esofagogástrico, un cáncer neuroendocrino GI, un cáncer de ovario, un cáncer de tumor del cordón sexual, un cáncer

20

25 hepatobiliar o un cáncer de vejiga. En algunas formas de realización, el cáncer es de apéndice, endometrio o melanoma. También se proporciona un método para tratar un trastorno relacionado con la proteína Ras en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto o sal.

30

En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos o sales, y los métodos proporcionados en el presente documento pueden utilizarse para el tratamiento de una amplia variedad de cánceres, incluyendo tumores como los de pulmón, próstata,

mama, cerebro, piel, carcinomas cervicales, carcinomas testiculares, etc. Más particularmente, los cánceres que pueden ser tratados por los compuestos o sales de los mismos, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos o sales, y los métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a tipos de tumores como los astrocíticos, de mama, cervicales, colorrectales, endometriales, esofágicos, gástricos, de cabeza y cuello, hepatocelulares, laríngeos, de pulmón, orales, de ovario, de próstata y de tiroides y sarcomas. Otros cánceres son, por ejemplo:

- Cardíacos, por ejemplo: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma;
- 10 Pulmón, por ejemplo: carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma;
Gastrointestinal, por ejemplo, esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas (adenocarcinoma
- 15 ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma);
- Tracto genitourinario, por ejemplo, riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma);
- 20 Hígado, por ejemplo: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma;
- Vías biliares, por ejemplo: carcinoma de la vesícula biliar, carcinoma ampular, colangiocarcinoma;
- Hueso, por ejemplo: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticuladas), mieloma múltiple, cordoma maligno de células gigantes, osteocronfoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma
- 30 benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes;
- Sistema nervioso, por ejemplo, cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma medular,

neurofibromatosis tipo 1, meningioma, glioma, sarcoma);

Ginecológicos, por ejemplo Útero (carcinoma endometrial, carcinoma uterino, carcinoma endometrial del cuerpo uterino), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma ovárico (cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células de la granulosa, tumores de células de Sertoli–Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdiosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma);

Hematológico, por ejemplo: sangre (leucemia mieloide (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas (por ejemplo, mielofibrosis y neoplasias mieloproliferativas), mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno);

Piel, por ejemplo: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis;

Glándulas suprarrenales, por ejemplo: neuroblastoma.

En algunas formas de realización, la proteína Ras es de tipo salvaje (Ras^{WT}). En consecuencia, en algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención se emplea en un método de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer que comprende un Ras^{WT} (por ejemplo, K–Ras^{WT}, H–Ras^{WT} o N–Ras^{WT}). En algunas formas de realización, la proteína Ras es una amplificación de Ras (por ejemplo, K–Ras^{amp}). En consecuencia, en algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención se emplea en un método de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer que comprende un Ras^{amp} (K–Ras^{amp}, H–Ras^{amp} o N–Ras^{amp}). En algunas formas de realización, el cáncer comprende una mutación de Ras, tal como una mutación de Ras descrita en el presente documento. En algunas formas de realización, la mutación se selecciona entre:

(a) los siguientes mutantes de K–Ras: G12D, G12V, G12C, G13D, G12R, G12A, Q61H, G12S, A146T, G13C, Q61L, Q61R, K117N, A146V, G12F, Q61K, L19F, Q22K, V14I, A59T, A146P, G13R, G12L o G13V, y sus combinaciones;

(b) los siguientes mutantes de H–Ras: Q61R, G13R, Q61K, G12S, Q61L, G12D, G13V, G13D, G12C, K117N, A59T, G12V, G13C, Q61H, G13S, A18V, D119N, G13N, A146T, A66T, G12A, A146V, G12N, o G12R, y sus combinaciones; y

(c) los siguientes mutantes de N–Ras: Q61R, Q61K, G12D, Q61L, Q61H, G13R, G13D, G12S, G12C, G12V, G12A, G13V, G12R, P185S, G13C, A146T, G60E, Q61P, A59D, E132K, E49K, T50I,

A146V o A59T, y sus combinaciones;

o una combinación de cualquiera de los anteriores. En algunas formas de realización, un compuesto puede inhibir tanto K-Ras G12C como K-Ras G12D. En algunas formas de realización, un compuesto puede inhibir tanto K-Ras G12D como K-Ras G13D. En algunas formas de realización, un compuesto puede inhibir tanto K-Ras G12V como K-Ras G12S. En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención inhibe Ras^{WT} además de una o más mutaciones de Ras adicionales (por ejemplo, K, H o N-Ras^{WT} y K-Ras G12D). En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención inhibe Ras^{amp} además de una o más mutaciones de Ras adicionales (por ejemplo, K, H o N-Ras^{amp} y K-Ras G12D).

10

Los métodos para detectar las mutaciones de Ras son conocidos en la técnica. Tales medios incluyen, pero no se limitan a la secuenciación directa, y la utilización de un ensayo de diagnóstico de alta sensibilidad (con marca CE-IVD), por ejemplo, como se describe en Domagala, et al, Pol J Pathol 3: 145–164 (2012), incorporado aquí por referencia en su totalidad, incluyendo TheraScreen PCR; AmoyDx; PNAclap; RealQuality; EntroGen; LightMix; StripAssay; Hybcell plexA; Devyser; Surveyor; Cobas; y TheraScreen Pyro. Véase también, por ejemplo, el documento WO 2020/106640.

15

En algunas formas de realización, el cáncer es un cáncer de pulmón de células no pequeñas y la mutación de Ras comprende una mutación de K-Ras, como K-Ras G12D. En algunas formas de realización, el cáncer es de colorrectal y la mutación de Ras comprende una mutación de K-Ras, como K-Ras G12D. En algunas formas de realización, el cáncer es de páncreas y la mutación de Ras comprende una mutación de K-Ras, como K-Ras G12D. En algunas formas de realización, el cáncer es de páncreas y la mutación de Ras comprende una mutación de N-Ras, como N-Ras G12D. En cualquiera de los casos anteriores, si no se ha especificado, un compuesto puede inhibir Ras^{WT} (por ejemplo, K-, H- o N-Ras^{WT}) o Ras^{amp} (por ejemplo, K-, H- o N-Ras^{amp}) también.

20

25

También se proporciona un método para inhibir una proteína Ras en una célula, el método comprende contactar la célula con una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede inhibir más de un tipo de proteína Ras en una célula. También se proporciona un método de inhibición de la unión de RAF a Ras, que comprende el contacto de la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La célula puede ser una célula cancerosa. La célula cancerosa puede ser de cualquier tipo de cáncer descrito en el presente documento. La célula puede ser *in vivo* o *in vitro*.

30

Terapia combinada

Los métodos de la invención pueden incluir un compuesto de la invención utilizado solo o en combinación con una o más terapias adicionales (por ejemplo, tratamientos no farmacológicos o agentes terapéuticos). Las dosis de una o más de las terapias adicionales (por ejemplo, tratamientos no farmacológicos o agentes terapéuticos) pueden reducirse con respecto a las dosis estándar cuando se administran solas. Por ejemplo, las dosis pueden determinarse de manera empírica a partir de combinaciones y permutaciones de fármacos, o pueden deducirse mediante análisis isobolográfico (por ejemplo, Black et al., *Neurology* 65:S3-S6, (2005)).

Un compuesto de la presente invención puede administrarse antes, después o simultáneamente con una o más de dichas terapias adicionales. Cuando se combinan, las dosis de un compuesto de la invención y las dosis de una o más terapias adicionales (por ejemplo, un tratamiento no farmacológico o un agente terapéutico) proporcionan un efecto terapéutico (por ejemplo, un efecto terapéutico sinérgico o aditivo). Un compuesto de la presente invención y una terapia adicional, como un agente anticanceroso, pueden administrarse juntos, como en una composición farmacéutica unitaria, o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede ocurrir simultánea o secuencialmente. Dicha administración secuencial puede ser cercana o remota en el tiempo.

En algunas formas de realización, la terapia adicional es la administración de agentes limitadores de los efectos secundarios (por ejemplo, agentes destinados a disminuir la aparición o la gravedad de los efectos secundarios del tratamiento. Por ejemplo, en algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse en combinación con un agente terapéutico que trate las náuseas. Los ejemplos de agentes que pueden utilizarse para tratar las náuseas incluyen: dronabinol, granisetron, metoclopramida, ondansetrón y proclorperazina, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En algunas formas de realización, la una o más terapias adicionales incluyen un tratamiento no farmacológico (por ejemplo, cirugía o radioterapia). En algunas formas de realización, la una o más terapias adicionales incluyen un agente terapéutico (por ejemplo, un compuesto o biológico que es un agente antiangiogénico, un inhibidor de la transducción de señales, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la glucólisis o un inhibidor de la autofagia). En algunas formas de realización, la una o más terapias adicionales incluyen un tratamiento no farmacológico (por ejemplo, cirugía o radioterapia) y un

agente terapéutico (por ejemplo, un compuesto o biológico que es un agente antiangiogénico, un inhibidor de la transducción de señales, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la glucólisis o un inhibidor de la autofagia). En otras formas de realización, la una o más terapias adicionales incluyen dos agentes terapéuticos. En otras formas de realización, la una o más terapias adicionales incluyen tres
 5 agentes terapéuticos. En algunas formas de realización, la una o más terapias adicionales incluyen cuatro o más agentes terapéuticos.

En esta sección de Terapia combinada, todas las referencias se incorporan mediante esta referencia para los agentes descritos, o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o
 10 tautómero farmacéuticamente aceptable de estos, ya sea que se indique de forma explícita o no.

Terapias no farmacológicas

Los ejemplos de tratamientos no farmacológicos incluyen, pero sin limitación, la radioterapia, la
 15 crioterapia, la hipertermia, la cirugía (por ejemplo, la escisión quirúrgica del tejido tumoral) y la terapia de transferencia adoptiva de células T (ACT).

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención pueden utilizarse como terapia
 20 adyuvante después de la cirugía. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención pueden utilizarse como terapia neoadyuvante antes de la cirugía.

La radioterapia puede utilizarse para inhibir el crecimiento celular anormal o para tratar un trastorno
 hiperproliferativo, como el cáncer, en un sujeto (por ejemplo, un mamífero (por ejemplo, un humano)). Las técnicas para administrar la radioterapia son conocidas en la técnica. La radioterapia puede
 25 administrarse a través de uno de varios métodos, o una combinación de métodos, incluyendo, sin limitación, la terapia de haz externo, la terapia de radiación interna, la radiación de implante, la radiocirugía estereotáctica, la terapia de radiación sistémica, la radioterapia y la terapia braquial intersticial permanente o temporal. El término “braquiterapia”, tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a la radioterapia administrada por un material radiactivo confinado espacialmente
 30 e insertado en el cuerpo en o cerca de un tumor u otro lugar de la enfermedad de tejido proliferativo. El término pretende, sin limitación, incluir la exposición a isótopos radiactivos (por ejemplo, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, e isótopos radiactivos de Lu). Las fuentes de radiación adecuadas para su uso como acondicionador celular de la presente invención incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no limitante, la fuente de radiación puede ser un radionúclido,

como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como fuente sólida, I-125 como fuente sólida, u otros radionúclidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radiactivo también puede ser un fluido hecho de cualquier solución de radionúclido(s), por ejemplo, una solución de I-125 o I-131, o se puede producir un fluido radiactivo utilizando una lechada de un fluido adecuado que contenga pequeñas partículas de radionúclidos sólidos, como Au-198, o Y-90. Además, el radionúclido o los radionúclidos pueden estar incorporados en un gel o en microesferas radiactivas.

En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anormales sean más sensibles al tratamiento con radiación con el fin de matar o inhibir el crecimiento de dichas células. En consecuencia, esta invención se refiere además a un método para sensibilizar células anormales en un mamífero al tratamiento con radiación que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención, cuya cantidad es eficaz para sensibilizar células anormales al tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto en este método puede determinarse de acuerdo con los medios para determinar las cantidades efectivas de tales compuestos descritos en el presente documento. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse como terapia adyuvante después de la radioterapia o como terapia neoadyuvante antes de la radioterapia.

En algunas formas de realización, el tratamiento no farmacológico es una terapia de transferencia adoptiva de células T (ACT). En algunas formas de realización, la célula T es una célula T activada. La célula T puede ser modificada para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR). Las células T modificadas con CAR (CAR-T) pueden generarse por cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, las células CAR-T pueden generarse introduciendo un vector de expresión adecuado que codifique el CAR en una célula T. Antes de la expansión y la modificación genética de las células T, se obtiene una fuente de células T de un sujeto. Las células T pueden obtenerse de varias fuentes, incluyendo células mononucleares de sangre periférica, médula ósea, tejido de ganglios linfáticos, sangre del cordón umbilical, tejido del timo, tejido de un sitio de infección, ascitis, derrame pleural, tejido del bazo y tumores. En ciertas formas de realización de la presente invención, puede utilizarse cualquier número de líneas de células T disponibles en la técnica. En algunas formas de realización, la célula T es una célula T autóloga. Ya sea antes o después de la modificación genética de las células T para que expresen una proteína deseable (por ejemplo, una CAR), las células T pueden activarse y expandirse generalmente utilizando métodos como los descritos, por ejemplo, en las patentes estadounidenses 6,352,694; 6,534,055; 6,905,680; 6,692,964; 5,858,358; 6,887,466; 6,905,681; 7,144,575; 7,067,318; 7,172,869; 7,232,566; 7,175,843; 7,572,631; 5,883,223; 6,905,874; 6,797,514; y 6,867,041.

Agentes terapéuticos

Un agente terapéutico puede ser un compuesto utilizado en el tratamiento del cáncer o de los síntomas asociados al mismo. Un compuesto de la presente invención puede combinarse con un segundo, tercero o cuarto agente terapéutico, o más. Un compuesto de la presente invención puede combinarse con uno o más agentes terapéuticos, junto con una o más terapias no farmacológicas.

Por ejemplo, un agente terapéutico puede ser un esteroide. En la técnica se conocen los esteroides. En consecuencia, en algunas formas de realización, la una o más terapias adicionales incluyen un esteroide. Los esteroides adecuados pueden incluir, entre otros, 21-acetoxiprenolona, alclometasona, algestone, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida desoximetasona, dexametasona, diflorasona, difluocortolona, difuprednato, enoxolona, fluazacort, fiucloronida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortin butil, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednidenol, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisolona, prednisolona 25-dietilaminoacetato, prednisolona fosfato sódico, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, benetónido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona, y sales o derivados de los mismos.

Otros ejemplos de agentes terapéuticos que pueden utilizarse en la terapia de combinación con un compuesto de la presente invención incluyen los compuestos descritos en las siguientes patentes: Patente de EE.UU. Nos. 6,258,812, 6,630,500, 6,515,004, 6,713,485, 5,521,184, 5,770,599, 5,747,498, 5,990,141, 6,235,764, y 8,623,885, y las solicitudes internacionales de patente WO01/37820 WO01/32651, WO02/68406, WO02/66470, WO02/55501, WO04/05279, WO04/07481, WO04/07458, WO04/09784, WO02/59110, WO99/45009, WO00/59509, WO99/61422, WO00/12089 y WO00/02871.

Un agente terapéutico puede ser un biológico (por ejemplo, una citoquina (por ejemplo, un interferón o una interleucina como la IL-2)) utilizado en el tratamiento del cáncer o de los síntomas asociados al mismo. En la técnica se conocen los productos biológicos. En algunas formas de realización, el producto biológico es un producto biológico basado en inmunoglobulinas, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal

(por ejemplo, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo totalmente humano, una proteína de fusión Fc o un fragmento funcional del mismo) que agoniza una diana para estimular una respuesta anticancerosa o antagoniza un antígeno importante para el cáncer. También se incluyen los conjugados de anticuerpo-fármaco.

5

Un agente terapéutico puede ser un inhibidor de puntos de control de células T. En la técnica se conocen dichos inhibidores de puntos de control. En una realización, el inhibidor del punto de control es un anticuerpo inhibidor (por ejemplo, un anticuerpo monoespecífico como un anticuerpo monoclonal). El anticuerpo puede ser, por ejemplo, humanizado o totalmente humano. En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de control es una proteína de fusión, por ejemplo, una proteína de fusión del receptor Fc. En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de control es un agente, como un anticuerpo, que interactúa con una proteína del punto de control. En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de control es un agente, como un anticuerpo, que interactúa con el ligando de una proteína del punto de control. En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de control es un inhibidor (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor o un inhibidor de molécula pequeña) de CTLA-4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4 o una proteína de fusión). En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de control es un inhibidor o antagonista (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor o un inhibidor de molécula pequeña) de PD-1. En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de control es un inhibidor o antagonista (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor o un inhibidor de molécula pequeña) de PD-L1. En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de control es un inhibidor o antagonista (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor o una fusión Fc o un inhibidor de molécula pequeña) de PD-L2 (por ejemplo, una proteína de fusión PD-L2/Ig). En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de control es un inhibidor o antagonista (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor o un inhibidor de molécula pequeña) de B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, ligandos de la familia B-7, o una combinación de los mismos. En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de control es pembrolizumab, nivolumab, PDR001 (NVS), REGN2810 (Sanofi/Regeneron), un anticuerpo PD-L1 como, por ejemplo, avelumab, durvalumab, atezolizumab, pidilizumab, JNJ-63723283 (JNJ), BGB-A317 (BeiGene & Celgene) o un inhibidor del punto de control divulgado en Preusser, M. et al. (2015) Nat. Rev. Neurol. incluyendo, sin limitación, ipilimumab, tremelimumab, nivolumab, pembrolizumab, AMP224, AMP514/ MEDI0680, BMS936559, MEDI4736, MPDL3280A, MSB0010718C, BMS986016, IMP321, lirilumab, IPH2101, 1-7F9 y KW-6002.

30

Un agente terapéutico puede ser un anticuerpo anti-TIGIT, como MBSA43, BMS-986207, MK-7684,

COM902, AB154, MTIG7192A u OMP–313M32 (etigilimab). En la técnica se conocen otros anticuerpos anti-TIGIT.

Un agente terapéutico puede ser un agente que trata el cáncer o los síntomas asociados al mismo (por ejemplo, un agente citotóxico, pequeñas moléculas no peptídicas u otro compuesto útil en el tratamiento del cáncer o los síntomas asociados al mismo, colectivamente, un “agente anticanceroso”). Los agentes anticancerígenos pueden ser, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos o de terapia dirigida. En la técnica se conocen estos agentes.

Los agentes anticancerígenos incluyen inhibidores mitóticos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, agentes alquilantes, antimetabolitos, análogos del ácido fólico, análogos de la pirimidina, análogos de la purina e inhibidores relacionados, alcaloides de la vinca, epipodopilotoxinas, antibióticos, L–asparaginasa, inhibidores de la topoisomerasa, interferones, complejos de coordinación de platino, urea sustituida por antracendiona, derivados de metilhidracina, supresores de la corteza terrestre, adrenocorticosteroides, progestinas, estrógenos, antiestrógenos, andrógenos, antiandrógenos y análogos de la hormona liberadora de gonadotropina. Otros agentes anticancerígenos incluyen leucovorina (LV), irenotecán, oxaliplatino, capecitabina, paclitaxel y doxetaxel. En algunas formas de realización, la una o más terapias adicionales incluyen dos o más agentes anticancerígenos. Los dos o más agentes anticancerígenos pueden utilizarse en un cóctel para ser administrados en combinación o administrados por separado. Los regímenes de dosificación adecuados de los agentes anticancerígenos combinados son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Saltz et al., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 18:233a (1999), y Douillard et al., *Lancet* 355(9209):1041–1047 (2000).

Otros ejemplos no limitantes de agentes anticancerígenos incluyen Gleevec® (mesilato de imatinib); Kyprolis® (carfilzomib); Velcade® (bortezomib); Casodex (bicalutamida); Iressa® (gefitinib); agentes alquilantes como tiotepa y ciclosfosfamida; alquilsulfonatos como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas como la benzodopa, la carboquona, la meturedopa y la uredopa; etileniminas y metilamelaminas como la altretamina, la trietilenemelamina, la trietilenfosforamida, la trietilenotiofosforamida y la trimetilolomelamina; acetogeninas (especialmente la bullatacina y la bullatacinona); una camptotecina (incluido el análogo sintético topotecán); la briostatina; la calistatina; CC–1065 (incluidos sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptofecinas (en particular criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluidos los análogos sintéticos KW–

2189 y CB1–TM1); eleuterobina; pancratistatina; sarcodictina A; espongistatina; mostazas nitrogenadas como el clorambucil, la clorafanina, la colofosfamida, la estramustina, la ifosfamida, la mecloretamina, el clorhidrato de mecloretamina, el melfalán, la novembichina, la fenesterina, la prednimustina, la trofosfamida y la mostaza uracilo nitrosureas como la carmustina, la clorozotocina, la fotemustina, la lomustina, la nimustina y la ranimustina; antibióticos como los antibióticos de enedición (e. g., calicheamicina, como calicheamicina gammall y calicheamicina omegall (véase, por ejemplo, *Agnew, Chem. Intl. Ed Engl.* 33: 183–186 (1994))); dinemicina, como la dinemicina A; bifosfonatos, como el clodronato; una esperamicina; cromóforo neocarzinostatina y cromoproteínas relacionadas enedinyne cromóforos antiobioticos, aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, calicheamicina, carabicina, caminomicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6–dialo– 5–oxo–L–norleucina, adriamicina (doxorubicina), morfolino–doxorubicina, cianomorfolino–doxorubicina, 2–pirrolino–doxorubicina, deoxidoxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas como la mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiomicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos como el metotrexato y el 5–fluorouracilo (5–FU); análogos del ácido fólico como la denopterina, la pteropterina, el trimetrexato; análogos de las purinas como la fludarabina, la 6–mercaptopurina, la tiamiprina, la tioguanina análogos de las pirimidinas como ancitabina, azacitidina, 6–azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina andrógenos como la calusterona, el propionato de dromostanolona, el epitioestanol, el mepitioestano, la testolactona; antiadrenales como la aminoglutetimida, el mitotano, el trilostano; reponedores de ácido fólico como el ácido frofínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfomitina; acetato de eliptinio; una epotilona como la epotilona B; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxihurea; lentinan; lonidamina; maytansinoides como la maytansina y las ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2–etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacáridos PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2''–triclorotrietilamina; tricotecenos como la toxina T–2, la verracurina A, la roridina A y la anguidina; uretano; vindesina; dacarbazina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromán; gacitosina; arabinósido (“Ara–C”); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo g., Taxol® (paclitaxel), Abraxane® (formulación de paclitaxel en nanopartículas sin cremóforo y con albúmina) y Taxotere® (doxetaxel); clorambucil; tamoxifeno (Nolvadex™); raloxifeno; 4(5)–imidazoles inhibidores de la aromatasa; 4–hidroxitamoxifeno; trioxifeno; keoxifeno; LY 117018; onapristona; toremifeno (Fareston®); flutamida, nilutamida, bicalutamida,

leuprolida, goserelina; clorambucil; gemcitabina (Gemzar®); 6–tioguanina; mercaptopurina; complejos de coordinación de platino como cisplatino, oxaliplatino y carboplatino; vinblastina etopósido (VP–16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; Navelbine® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; ibandronato; irinotecán (e. g., CPT–11); inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides como el ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina (por ejemplo, Xeloda®); y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Otros ejemplos no limitantes de agentes anticancerígenos incluyen trastuzumab (Herceptin®), bevacizumab (Avastin®), cetuximab (Erbix®), rituximab (Rituxan®), Taxol®, Arimidex®, ABVD, avicina, abagovomab acridina carboxamida, adecatumumab, 17–N–alilamino–17–demetoxi–geldanamicina, alfaradina, alvocidib, 3–aminopiridina–2–carboxaldehído tiosemicarbazona, amonafida, antracenediona, inmunotoxinas anti–CD22, antineoplásicos (por ejemplo g., agentes antineoplásicos inespecíficos del ciclo celular y otros antineoplásicos descritos en el presente documento), hierbas antitumorígenicas, apaziquona, atiprimod, azatioprina, belotecán, bendamustina, BIBW 2992, biricodar, brostallicina, briostatina, butionina sulfoximina, CBV (quimioterapia), caliculina, ácido dicloroacético, discodermolida, elsamitucin, enocitabina, eribulina, exatecan, exisulind, ferruginol, forodesina, fosfestrol, régimen de quimioterapia ICE, IT–101, imexon, imiquimod, indolocarbazol, irofulven, laniquidar, larotaxel, lenalidomida, lucantona, lurtotecan, mafosfamida, mitozolomida, nafoxidina, nedaplatin, olaparib, ortataxel, PAC–1, pawpaw, pixantrone, inhibidores del proteasoma, rebeccamycin, resiquimod, rubitecan, SN–38, salinosporamida A, sapacitabina, Stanford V, swainsonina, talaporfina, tariquidar, tegafur–uracilo, temodar, tesetaxel, tetranitrato de triplatino, tris(2–cloroetil)amina, troxacitabina, uramustina, vadimezán, vinflunina, ZD6126 y zosuquidar.

Otros ejemplos no limitantes de agentes anticancerígenos incluyen productos naturales como alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina y vinorelbina), epidipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido y tenipósido), antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (actinomicina D), daunorubicina e idarubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina), mitomicina, enzimas (por ejemplo, L–asparaginasa, que metaboliza sistémicamente la L–asparagina y priva a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina), agentes antiplaquetarios, agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos como las mostazas nitrogenadas (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán y clorambucil), etileniminas y metilmelaminas (por ejemplo, hexaametilamelaamina y tiotepa), inhibidores de CDK (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6 como abemaciclib, ribociclib, palbociclib; seliciclib, UCN–01, P1446A–05, PD–0332991, dinaciclib, P27–00, AT–7519, RGB286638 y SCH727965), alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por

ejemplo, carmustina (BCNU) y análogos, y estreptozocina), trazenes–dacarbazina (DTIC), antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos como los análogos del ácido fólico, análogos de la pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxuridina y citarabina), análogos de la purina e inhibidores relacionados (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2–clorodesoxiadenosina),
 5 inhibidores de la aromatasas (por ejemplo, anastrozol, exemestano y letrozol) y complejos de coordinación de platino (por ejemplo cisplatino y carboplatino), procarbazona, hidroxiaurea, mitotano, aminoglutarimida, inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC) (por ejemplo, trichostatina, butirato sódico, apicidán, ácido hidroámico de anilida suberil, vorinostat, belinostat, LBH 589, romidepsina, ACY–1215 y panobinostat), inhibidores de mTOR (por ejemplo, vistusertib, temsirolimus, everolimus, ridaforolimus
 10 y sirolimus), inhibidores de KSP(Eg5) (por ejemplo, Array 520), agentes de unión al ADN (por ejemplo, Zalypsis®), inhibidores de PI3K como el inhibidor delta de PI3K (por ejemplo, GS–1101 y TGR–1202), inhibidor delta y gamma de PI3K (por ejemplo, CAL–130), copanlisib, alpelisib e idelalisib; inhibidor de multikinásas (por ejemplo TG02 y sorafenib), hormonas (por ejemplo estrógenos) y agonistas hormonales como agonistas de la hormona liberadora de hormona leutinizante (LHRH) (por ejemplo,
 15 goserelina, leuprolida y triptorelina), anticuerpos neutralizadores de BAFF (por ejemplo, LY2127399), inhibidores de IKK, inhibidores de p38MAPK, antiIL–6 (por ejemplo, CNT0328), inhibidores de la telomerasa (por ejemplo, GRN 163L), inhibidores de la aurora quinasa (por ejemplo, MLN8237), anticuerpos monoclonales de la superficie celular (por ejemplo anti–CD38 (HUMAX–CD38), anti–CSI (por ejemplo elotuzumab), inhibidores de HSP90 (por ejemplo 17 AAG y KOS 953), inhibidores de P13K
 20 / Akt (por ejemplo, perifosina), inhibidores de Akt (por ejemplo GSK–2141795), inhibidores de PKC (por ejemplo enzastaurina), FTI (por ejemplo Zarnestra™), anti–CD138 (por ejemplo BT062), inhibidores de quinásas específicos de Torc1/2 (por ejemplo, INK128), agentes dirigidos al RE/UPR (por ejemplo MKC–3946), inhibidores de cFMS (por ejemplo ARRY–382), inhibidores de JAK1/2 (por ejemplo CYT387), inhibidores de PARP (por ejemplo olaparib y veliparib (ABT–888)) y antagonistas de BCL–2.

25

En algunas formas de realización, un agente anticanceroso se selecciona entre la mecloretamina, la camptotecina, la ifosfamida, el tamoxifeno, el raloxifeno, la gemcitabina, la Navelbine®, el sorafenib, o cualquier variante análoga o derivada de los anteriores.

30 En algunas formas de realización, el agente anticanceroso es un inhibidor de HER2. En la técnica se conocen los inhibidores de HER2. Ejemplos no limitantes de inhibidores de HER2 incluyen anticuerpos monoclonales como trastuzumab (Herceptin®) y pertuzumab (Perjeta®); inhibidores de la tirosina quinasa de molécula pequeña como gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), pilitinib, CP–654577, CP–724714, canertinib (CI 1033), HKI–272, lapatinib (GW–572016; Tykerb®), PKI–166, AEE788, BMS–

599626, HKI-357, BIBW 2992, ARRY-334543 y JNJ-26483327.

En algunas formas de realización, un agente anticanceroso es un inhibidor de ALK. En la técnica se conocen los inhibidores de ALK. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de ALK incluyen ceritinib, TAE-684 (NVP-TAE694), PF02341066 (crizotinib o 1066), alectinib; brigatinib; entrectinib; ensartinib (X-396); lorlatinib; ASP3026; CEP-37440; 4SC-203; TL-398; PLB1003; TSR-011; CT-707; TPX-0005, y AP26113. En los ejemplos 3-39 del documento WO05016894 se describen ejemplos adicionales de inhibidores de la cinasa ALK.

10 En algunas formas de realización, un agente anticanceroso es un inhibidor de un miembro corriente abajo de un Receptor Tirosina Quinasa (RTK)/Receptor de Factor de Crecimiento (por ejemplo, un inhibidor de SHP2 (por ejemplo, SHP099, TNO155, RMC-4550, RMC-4630, JAB-3068, JAB-3312, RLY-1971, ERAS-601, SH3809, PF-07284892, o BBP-398, o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de este), un inhibidor de SOS1
15 (por ejemplo, BI-1701963, BI-3406, SDR5, BAY-293 o RMC-5845, o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de este), un inhibidor de Raf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ERK, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de PTEN, un inhibidor de AKT o un inhibidor de mTOR (por ejemplo, un inhibidor de mTORC1 o un inhibidor de mTORC2). En algunas formas de realización, el agente anticanceroso es JAB-3312.

20

En algunas formas de realización, un agente anticanceroso es un inhibidor de SOS1. En la técnica se conocen los inhibidores de SOS1. En algunas formas de realización, el inhibidor de SOS1 se selecciona de los descritos en WO 2022146698, WO 2022081912, WO 2022058344, WO 2022026465, WO 2022017519, WO 2021173524, WO 2021130731, WO 2021127429, WO 2021092115, WO 2021105960,
25 WO 2021074227, WO 2020180768, WO 2020180770, WO 2020173935, WO 2020146470, WO 2019201848, WO 2019122129, WO 2018172250 y WO 2018115380, o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de estos. En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención se utiliza junto con un inhibidor de SOS1 para el tratamiento de un cáncer de K-Ras G13D.

30

En algunas formas de realización, un agente anticanceroso es un inhibidor adicional de Ras o una vacuna de Ras, u otra forma de realización terapéutica diseñada para disminuir directa o indirectamente la actividad oncogénica de Ras. En la técnica se conocen estos agentes. En algunas formas de realización, un agente anticanceroso es un inhibidor de Ras adicional. En algunas formas de realización,

el inhibidor de Ras se dirige a Ras en su estado activo o unido a GTP. En algunas formas de realización, el inhibidor de Ras se dirige a Ras en su estado inactivo o unido a GDP. En algunas formas de realización, el inhibidor de Ras es, por ejemplo, un inhibidor de K-Ras G12C, tal como AMG 510 (sotorasib), MRTX1257, MRTX849 (adagrasib), JNJ-74699157, LY3499446, ARS-1620, ARS-853, BPI-421286, LY3537982, JDQ443, AZ4625, JAB-21822, JAB-21000, IBI351, ERAS-3490, RMC-6291 o GDC-6036, o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de estos. En algunas formas de realización, el inhibidor de Ras es un inhibidor de K-Ras G12D, tal como MRTX1133 o JAB-22000, o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de estos. En algunas formas de realización, el inhibidor de Ras es un inhibidor de K-Ras G12V, tal como JAB-23000, o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de estos. En algunas formas de realización, el inhibidor de Ras es RMC-6236 o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de este. En algunas formas de realización, el inhibidor de Ras se selecciona de un inhibidor de Ras(ON) descrito en los siguientes, que se incorporan mediante esta referencia en su totalidad, o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de estos: WO 2021091982, WO 2021091967, WO 2021091956 y WO 2020132597. En la técnica se conocen otros ejemplos de inhibidores de Ras, tales como los siguientes, que se incorporan a la presente mediante esta referencia en su totalidad: WO 20220133038, WO 2022133345, WO 2022132200, WO 2022119748, WO 2022109485, WO 2022109487, WO 2022066805, WO 2021190467, WO 2021185233, WO 2021180181, WO 2021175199, WO 2021173923, WO 2021169990, WO 2021169963, WO 2021168193, WO 2021158071, WO 2021155716, WO 2021152149, WO 2021150613, WO 2021147967, WO 2021147965, WO 2021143693, WO 2021142252, WO 2021141628, WO 2021139748, WO 2021139678, WO 2021129824, WO 2021129820, WO 2021127404, WO 2021126816, WO 2021126799, WO 2021124222, WO 2021121371, WO 2021121367, WO 2021121330, WO 2020050890, WO 2020047192, WO 2020035031, WO 2020028706, WO 2019241157, WO 2019232419, WO 2019217691, WO 2019217307, WO 2019215203, WO 2019213526, WO 2019213516, WO 2019155399, WO 2019150305, WO 2019110751, WO 2019099524, WO 2019051291, WO 2018218070, WO 2018217651, WO 2018218071, WO 2018218069, WO 2018206539, WO 2018143315, WO 2018140600, WO 2018140599, WO 2018140598, WO 2018140514, WO 2018140513, WO 2018140512, WO 2018119183, WO 2018112420, WO 2018068017, WO 2018064510, WO 2017201161, WO 2017172979, WO 2017100546, WO 2017087528, WO 2017058807, WO 2017058805, WO 2017058728, WO 2017058902, WO 2017058792, WO 2017058768, WO 2017058915, WO 2017015562, WO 2016168540, WO 2016164675, WO 2016049568, WO 2016049524, WO 2015054572, WO 2014152588, WO 2014143659 y WO

2013155223, o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero de estos.

5 En algunas formas de realización, un agente terapéutico que puede combinarse con un compuesto de la presente invención es un inhibidor de la vía de la MAP quinasa (MAPK) (o “inhibidor de MAPK”). En la técnica se conocen estos agentes. Los inhibidores de MAPK incluyen, pero no se limitan a, uno o más inhibidores de MAPK descritos en Cancers (Basel) 2015 Sep; 7(3): 1758–1784. Por ejemplo, el inhibidor de MAPK puede seleccionarse entre uno o más de trametinib, binimetinib, selumetinib, cobimetinib, LERafAON (NeoPharm), ISIS 5132; vemurafenib, pimasertib, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; AZD6244; refametinib (RDEA 119/BAY 86-9766); GDC-0973/XL581; AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704); RO5126766 (Roche, descrito en PLoS One. 2014 Nov 25;9(11)); y GSK1120212 (o JTP-74057, descrito en Clin Cancer Res. 2011 Mar 1;17(5):989–1000). El inhibidor de MAPK puede ser PLX8394, LXH254, GDC-5573 o LY3009120.

15 En algunas formas de realización, un agente anticanceroso es un perturbador o inhibidor de las vías de señalización RAS-RAF-ERK o PI3K-AKT-TOR o PI3K-AKT. En la técnica se conocen estos agentes. El inhibidor de PI3K/AKT puede incluir, pero no se limita a, uno o más inhibidores de PI3K/AKT descritos en Cancers (Basel) 2015 Sep; 7(3): 1758–1784. Por ejemplo, el inhibidor de PI3K/AKT puede seleccionarse entre uno o más de NVP-BEZ235; BGT226; XL765/SAR245409; SF1126; GDC-0980; 20 PI-103; PF-04691502; PKI-587; GSK2126458.

En algunas formas de realización, un agente anticanceroso es un antagonista de PD-1 o PD-L1. En la técnica se conocen estos agentes.

25 En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales incluyen inhibidores de ALK, inhibidores de HER2, inhibidores de EGFR, inhibidores de IGF-1R, inhibidores de MEK, inhibidores de PI3K, inhibidores de AKT, inhibidores de TOR, inhibidores de MCL-1, inhibidores de BCL-2, inhibidores de SHP2, inhibidores del proteasoma y terapias inmunológicas. En algunas formas de realización, otros agentes terapéuticos incluyen inhibidores de FGFR, inhibidores de PARP, inhibidores de BET, 30 inhibidores de PRMT5i, inhibidores de MAT2A, inhibidores de VEGF e inhibidores de HDAC. En algunas formas de realización, un agente terapéutico puede ser un inhibidor pan-RTK, como afatinib.

Los inhibidores de IGF-1R se conocen en la técnica e incluyen linsitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Los inhibidores del EGFR se conocen en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, antagonistas de moléculas pequeñas, inhibidores de anticuerpos o nucleótidos antisentido específicos o siARN. Entre los inhibidores de anticuerpos del EGFR útiles se encuentran cetuximab (Erbix®), panitumumab (Vectibix®), zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab. Otros inhibidores del EGFR basados en anticuerpos incluyen cualquier anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-EGFR que pueda bloquear parcial o completamente la activación del EGFR por su ligando natural. Ejemplos no limitantes de inhibidores del EGFR basados en anticuerpos incluyen los descritos en Modjtahedi et al., Br. J. Cancer 1993, 67:247–253; Teramoto et al., Cancer 1996, 77:639–645; Goldstein et al., Clin. Cancer Res. 1995, 1:1311–1318; Huang et al., 1999, Cancer Res. 15:59(8):1935–40; y Yang et al., Cancer Res. 1999, 59:1236–1243. El inhibidor del EGFR puede ser el anticuerpo monoclonal Mab E7.6.3 (Yang, 1999 supra), o Mab C225 (ATCC Accession No. HB–8508), o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que tenga la especificidad de unión de los mismos.

Los antagonistas de moléculas pequeñas del EGFR incluyen el gefitinib (Iressa®), el erlotinib (Tarceva®) y el lapatinib (TykerB®). Véase, por ejemplo, Yan et al., Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development, BioTechniques 2005, 39(4):565–8; y Paez et al., EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy, Science 2004, 304(5676):1497–500. En algunas formas de realización, el inhibidor del EGFR es osimertinib (Tagrisso®). Otros ejemplos no limitantes de inhibidores del EGFR de molécula pequeña incluyen cualquiera de los inhibidores del EGFR descritos en las siguientes publicaciones de patentes, y todas las sales farmacéuticamente aceptables de dichos inhibidores del EGFR: EP 0520722; EP 0566226; WO96/33980; U.S. Pat. No. 5.747.498; WO96/30347; EP 0787772; WO97/30034; WO97/30044; WO97/38994; WO97/49688; EP 837063; WO98/02434; WO97/38983; WO95/19774; WO95/19970; WO97/13771; WO98/02437; WO98/02438; WO97/32881; DE 19629652; WO98/33798; WO97/32880; WO97/32880; EP 682027; WO97/02266; WO97/27199; WO98/07726; WO97/34895; WO96/31510; WO98/14449; WO98/14450; WO98/14451; WO95/09847; WO97/19065; WO98/17662; U. S. Pat. No. 5,789,427; U.S. Pat. No. 5,650,415; U.S. Pat. N° 5.656.643; WO99/35146; WO99/35132; WO99/07701; y WO92/20642. Otros ejemplos no limitantes de inhibidores de EGFR de molécula pequeña incluyen cualquiera de los inhibidores de EGFR descritos en Traxler et al., Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8(12):1599–1625. En algunas formas de realización, un inhibidor del EGFR es un inhibidor del ERBB. En humanos, la familia ERBB contiene HER1 (EGFR, ERBB1), HER2 (NEU, ERBB2), HER3 (ERBB3) y HER (ERBB4).

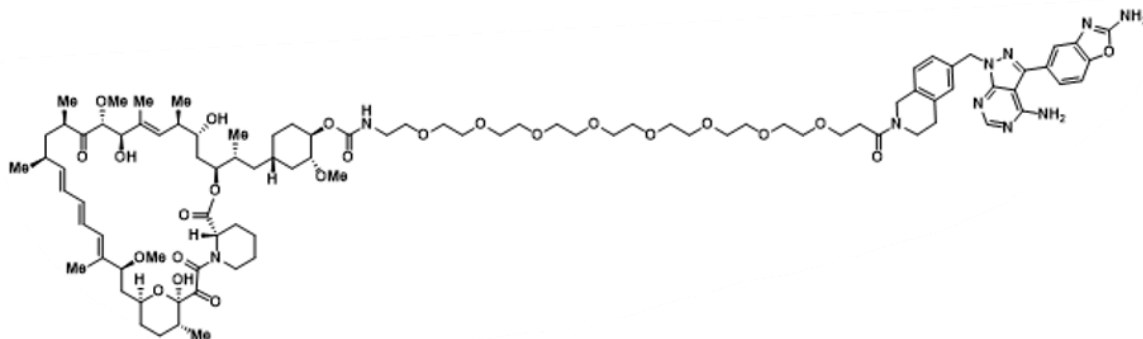
Los inhibidores de MEK se conocen en la técnica e incluyen, pero sin limitación, pimasetib, selumetinib, cobimetinib (Cotellic®), trametinib (Mekinist®) y binimetinib (Mektovi®). En algunas formas de realización, un inhibidor de MEK se dirige a una mutación de MEK que es una mutación de MEK1 de clase I seleccionada entre D67N; P124L; P124S; y L177V. En algunas formas de realización, la mutación MEK es una mutación MEK1 de clase II seleccionada entre Δ E51–Q58; Δ F53–Q58; E203K; L177M; C121S; F53L; K57E; Q56P; y K57N.

Los inhibidores de la PI3K se conocen en la técnica e incluyen, pero sin limitación, la wortmannina; los análogos de la 17-hidroxiwortmannina descritos en el documento WO06/044453; la 4-[2-(1H-Indazol-4-il)-6-[[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (también conocida como pictilisib o GDC-0941 y descrita en los documentos WO09/036082 y WO09/055730); 2-metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-1-il]fenil]propionitrilo (también conocido como BEZ 235 o NVP-BEZ 235, y descrito en WO06/122806); (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidina-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropano-1-ona (descrita en el documento WO08/070740); LY294002 (2-(4-morfolinil)-8-fenil-4H-l-benzopirano-4-ona (disponible en Axon Medchem); clorhidrato de PI 103 (3-[4-(4-morfolinil)pirido-[3',2': 4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il] clorhidrato de fenol (disponible en Axon Medchem); PIK 75 (2-metil-5-nitro-2-[(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metileno]-1-metilhidrazida-benzenosulfónico) (disponible en Axon Medchem); PIK 90 (N-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidro-imidazo[l,2-c]quinazolin-5-il)-nicotinamida (disponible en Axon Medchem); AS-252424 (5-[l-[5-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-furan-2-il]-met-(Z)-ilideno]-tiazolidina-2,4-diona (disponible en Axon Medchem); TGX-221 (7-metil-2-(4-morfolinil)-9-[1-(fenilamino)etil]-4H-pirido-[1,2-a]pirimidina-4-ona (disponible en Axon Medchem); XL-765; y XL-147. Otros inhibidores de la PI3K son la demetoxiviridina, la perifosina, el CAL101, el PX-866, el BEZ235, el SF1126, el INK1117, el IPI-145, el BKM120, el XL147, el XL765, el Palomid 529, el GSK1059615, el ZSTK474, el PWT33597, el IC87114, el TGI 00-115, el CAL263, el PI-103, el GNE-477, el CUDC-907 y el AEZS-136.

Los inhibidores de AKT se conocen en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, Akt-1-1 (inhibe AktI) (Barnett et al., Biochem. J. 2005, 385(Pt. 2): 399–408); Akt-1-1,2 (inhibe AktI y 2) (Barnett et al., Biochem. J. 2005, 385(Pt. 2): 399–408); API-59CJ-Ome (por ejemplo, Jin et al., Br. J. Cancer 2004, 91:1808–12); compuestos de 1-H-imidazo[4,5-c]piridinilo (por ejemplo WO 05/011700); indol-3-carbinol y sus derivados (por ejemplo U.S. Pat. N° 6.656.963; Sarkar y Li J Nutr. 2004, 134(12 Suppl):3493S–3498S); perifosina (por ejemplo, interfiere en la localización de Akt en la membrana; Dasmahapatra et al. Clin. Cancer Res. 2004, 10(15):5242–52); análogos lipídicos del éter de fosfatidilinositol (por ejemplo, Gills y

Dennis Expert. Opin. Investig. Drugs 2004, 13:787–97); y tricitiribina (TCN o API–2 o identificador NCI: NSC 154020; Yang et al., Cancer Res. 2004, 64:4394–9).

Los inhibidores de mTOR se conocen en la técnica e incluyen, pero sin limitación, los inhibidores de mTORC1/mTORC2 competitivos por ATP, por ejemplo PI–103, PP242, PP30; Torin 1; potenciadores de FKBP12; derivados de 4H–1–benzopiran–4–ona; y rapamicina (también conocida como sirolimus) y sus derivados, incluyendo: temsirolimus (Torisel®); everolimus (Afinitor®; WO94/09010); ridaforolimus (también conocido como deforolimus o AP23573); rapalogs, por ejemplo, como los descritos en los documentos WO98/02441 y WO01/14387, por ejemplo AP23464 y AP23841; 40–(2–hidroxietil)rapamicina; 40–[3–hidroxi(hidroximetil)metilpropanoato]–rapamicina (también conocido como CC1779); 40–epi–(tetrazolyt)–rapamicina (también llamado ABT578); 32–deoxorapamicina; 16–pentiloxi–32(S)–dihidrorapamicina; derivados divulgados en WO05/005434; derivados divulgados en U. S. Patent Nos. 5,258,389, 5,118,677, 5,118,678, 5,100,883, 5,151,413, 5,120,842, y 5,256,790, y en WO94/090101, WO92/05179, WO93/111130, WO94/02136, WO94/02485, WO95/14023, WO94/02136, WO95/16691, WO96/41807, WO96/41807, y WO2018204416; y derivados de rapamicina que contienen fósforo (por ejemplo, WO05/016252). En algunas formas de realización, el inhibidor de mTOR es un inhibidor bistérico (véase, por ejemplo, WO2018204416, WO2019212990 y WO2019212991), como RMC–5552, que tiene la estructura



Los inhibidores de BRAF que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la invención se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, vemurafenib, dabrafenib y encorafenib. Un BRAF puede comprender una mutación BRAF de clase 3. En algunas formas de realización, la mutación BRAF de clase 3 se selecciona de una o más de las siguientes sustituciones de aminoácidos en BRAF humano: D287H; P367R; V459L; G466V; G466E; G466A; S467L; G469E; N581S; N581I; D594N; D594G; D594A; D594H; F595L; G596D; G596R; y A762E.

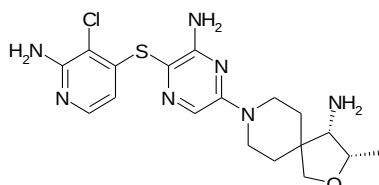
Los inhibidores de MCL-1 se conocen en la técnica e incluyen, pero sin limitación, AMG-176, MIK665 y S63845. La proteína de la leucemia de células mieloides-1 (MCL-1) es uno de los principales miembros antiapoptóticos de la familia de proteínas del linfoma de células B-2 (BCL-2). La sobreexpresión de MCL-1 se ha relacionado estrechamente con la progresión tumoral, así como con la resistencia, no sólo a las quimioterapias tradicionales, sino también a las terapias dirigidas, incluidos los inhibidores de BCL-2, como el ABT-263.

En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de SHP2. En la técnica se conocen los inhibidores de SHP2. SHP2 es una proteína tirosina fosfatasa no receptora codificada por el gen PTPN11 que contribuye a múltiples funciones celulares, incluyendo la proliferación, la diferenciación, el mantenimiento del ciclo celular y la migración. SHP2 tiene dos dominios N-terminales de homología 2 de Src (N-SH2 y C-SH2), un dominio catalítico (PTP) y una cola C-terminal. Los dos dominios SH2 controlan la localización subcelular y la regulación funcional de SHP2. La molécula existe en una conformación inactiva y autoinhibida, estabilizada por una red de unión en la que participan residuos de los dominios N-SH2 y PTP. La estimulación, por ejemplo, por citoquinas o factores de crecimiento que actúan a través de receptores tirosina quinasa (RTK), conduce a la exposición del sitio catalítico que resulta en la activación enzimática de la SHP2.

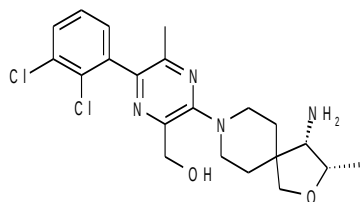
SHP2 participa en la señalización a través de las vías RAS-Proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), JAK-STAT o fosfoinositol 3-cinasa-AKT. Se han identificado mutaciones en el gen PTPN11 y, posteriormente, en SHP2 en varias enfermedades del desarrollo humano, como el síndrome de Noonan y el síndrome de Leopard, así como en cánceres humanos, como la leucemia mielomonocítica juvenil, el neuroblastoma, el melanoma, la leucemia mieloide aguda y los cánceres de mama, pulmón y colon. Algunas de estas mutaciones desestabilizan la conformación autoinhibida de SHP2 y promueven la autoactivación o una mayor activación impulsada por el factor de crecimiento de SHP2. Por lo tanto, la SHP2 representa una diana muy atractiva para el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de diversas enfermedades, incluido el cáncer. Se ha demostrado que un inhibidor de SHP2 (por ejemplo, RMC-4550 o SHP099) en combinación con un inhibidor de la vía RAS (por ejemplo, un inhibidor de MEK) inhibe la proliferación de múltiples líneas celulares de cáncer in vitro (por ejemplo, cáncer de páncreas, pulmón, ovario y mama). Por lo tanto, la terapia combinada que incluye un inhibidor de SHP2 con un inhibidor de la vía RAS podría ser una estrategia general para prevenir la resistencia tumoral en una amplia gama de tumores malignos.

Ejemplos no limitantes de tales inhibidores de la SHP2 que se conocen en la técnica incluyen: Chen et al. *Mol Pharmacol.* 2006, 70, 562; Sarver et al., *J. Med. Chem.* 2017, 62, 1793; Xie et al., *J. Med. Chem.* 2017, 60, 113734; e Igbe et al., *Oncotarget*, 2017, 8, 113734; y las solicitudes PCT: WO 2022135568, WO 2021176072, WO 2021171261, WO 2021149817, WO 2021148010, WO 2021147879, WO 2021143823, WO 2021143701, WO 2021143680, WO 2021121397, WO 2021119525, WO 2021115286, WO 2021110796, WO 2021088945, WO 2021073439, WO 2021061706, WO 2021061515, WO 2021043077, WO 2021033153, WO 2021028362, WO 2021033153, WO 2021028362, WO 2021018287, WO 2020259679, WO 2020249079, WO 2020210384, WO 2020201991, WO 2020181283, WO 2020177653, WO 2020165734, WO 2020165733, WO 2020165732, WO 2020156243, WO 2020156242, WO 2020108590, WO 2020104635, WO 2020094104, WO 2020094018, WO 2020081848, WO 2020073949, WO 2020073945, WO 2020072656, WO 2020065453, WO 2020065452, WO 2020063760, WO 2020061103, WO 2020061101, WO 2020033828, WO 2020033286, WO 2020022323, WO 2019233810, WO 2019213318, WO 2019183367, WO 2019183364, WO 2019182960, WO 2019167000, WO 2019165073, WO 2019158019, WO 2019152454, WO 2019051469, WO 2019051084, WO 2018218133, WO 2018172984, WO 2018160731, WO 2018136265, WO 2018136264, WO 2018130928, WO 2018129402, WO 2018081091, WO 2018057884, WO 2018013597, WO 2017216706, WO 2017211303, WO 2017210134, WO 2017156397, WO 2017100279, WO 2017079723, WO 2017078499, WO 2016203406, WO 2016203405, WO 2016203404, WO 2016196591, WO 2016191328, WO 2015107495, WO 2015107494, WO 2015107493, WO 2014176488, WO 2014113584, US 20210085677, US 10858359, US 10934302, US 10954243, US 10988466, US 11001561, US 11033547, US 11034705 o US 11044675, o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero de estos, cada uno de los cuales se incorpora a este documento mediante esta referencia.

En algunas formas de realización, un inhibidor de la SHP2 se une en el sitio activo. En algunas formas de realización, un inhibidor de SHP2 es un inhibidor irreversible de tipo mixto. En algunas formas de realización, un inhibidor de SHP2 se une a un sitio alostérico, por ejemplo, un inhibidor alostérico no covalente. En algunas formas de realización, un inhibidor de SHP2 es un inhibidor covalente de SHP2, como un inhibidor que se dirige al residuo de cisteína (C333) que se encuentra fuera del sitio activo de la fosfatasa. En algunas formas de realización, un inhibidor de SHP2 es un inhibidor reversible. En algunas formas de realización, un inhibidor de la SHP2 es un inhibidor irreversible. En algunas formas de realización, el inhibidor de SHP2 es SHP099. En algunas formas de realización, el inhibidor de SHP2 es TNO155, que tiene la estructura:

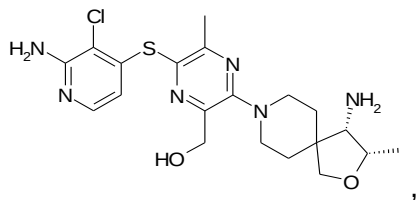


o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de este. En algunas formas de realización, el inhibidor de SHP2 es RMC-4550, que tiene la estructura



5

o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de este. En algunas formas de realización, el inhibidor de SHP2 es RMC-4630, que tiene la estructura:

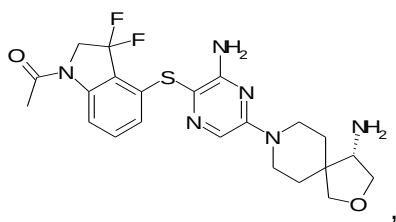


10

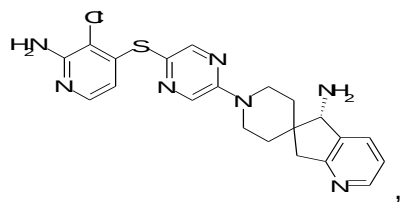
o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas formas de realización, el inhibidor de SHP2 es JAB-3068, que tiene la estructura

15

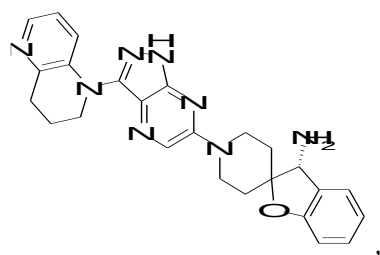


o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de este. En algunas formas de realización, el inhibidor de SHP2 es JAB-3312. En algunas formas de realización, el inhibidor de SHP2 es el siguiente compuesto,



o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de este. En algunas formas de realización, el inhibidor de SHP2 es RLY-1971, que tiene la estructura

5



o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de este. En algunas formas de realización, el inhibidor de SHP2 es ERAS-601 o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de este. En algunas formas de realización, el inhibidor de SHP2 es BBP-398 o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de este. En algunas formas de realización, el inhibidor de SHP2 es SH3809. En algunas formas de realización, el inhibidor de SHP2 es PF-07284892 o una sal, solvato, isómero (por ejemplo, estereoisómero), profármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

15

En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de MEK, un inhibidor de HER2, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de mTOR, un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de PD-L1. En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de MEK, un inhibidor de SHP2 y un inhibidor de PD-L1. Véase, por ejemplo, Hallin y otros, Cancer Discovery, DOI: 10.1158/2159-8290 (28 de octubre de 2019) y Canon y otros, Nature, 575:217 (2019). En algunas formas de realización, un inhibidor de Ras de la presente invención se utiliza en combinación con un inhibidor de MEK y un inhibidor de SOS1. En algunas formas de realización, un inhibidor de Ras de la presente invención se utiliza en combinación con un inhibidor de PD-L1 y un inhibidor de SOS1. En algunas formas de realización, un inhibidor de Ras de la presente invención se utiliza en combinación con un inhibidor de PD-L1 y un inhibidor de SHP2. En algunas formas de realización, un inhibidor de Ras de la presente

25

invención se utiliza en combinación con un inhibidor de MEK y un inhibidor de SHP2. En algunas formas de realización, un inhibidor de Ras de la presente invención se utiliza en combinación con un inhibidor de SHP2 y un inhibidor de Ras que inhibe múltiples isoformas y/o mutantes de Ras (por ejemplo, RMC-6236). En algunas formas de realización, el cáncer es colorrectal y el tratamiento comprende la administración de un inhibidor de Ras de la presente invención en combinación con un segundo o tercer agente terapéutico, tal como un inhibidor de SHP2 y un inhibidor de Ras que inhibe múltiples isoformas y/o mutantes de Ras. En algunas formas de realización, el cáncer es colangiocarcinoma y el tratamiento comprende la administración de un inhibidor de Ras de la presente invención, sorafenib y un agente quimioterapéutico. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer gástrico y el tratamiento comprende la administración de un inhibidor de Ras de la presente invención y un inhibidor de FGFR (por ejemplo, FGFR2i o FGFR4i). En algunas formas de realización, un inhibidor de Ras de la presente invención se utiliza en combinación con una inmunoterapia, opcionalmente en combinación con un agente quimioterapéutico.

Los inhibidores del proteasoma se conocen en la técnica e incluyen, pero sin limitación, carfilzomib (Kyprolis®), bortezomib (Velcade®) y oprozomib.

Las terapias inmunológicas incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos monoclonales, imidas inmunomoduladoras (IMiDs), agonistas GITR, células T genéticamente modificadas (por ejemplo, células CAR-T), anticuerpos biespecíficos (por ejemplo, BiTEs), y agentes anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA4, anti-LAG1, y anti-OX40). En la técnica se conocen otras terapias inmunitarias.

Los agentes inmunomoduladores (IMiD) son una clase de fármacos inmunomoduladores (fármacos que ajustan las respuestas inmunitarias) que contienen un grupo imida. La clase IMiD incluye la talidomida y sus análogos (lenalidomida, pomalidomida y apremilast).

Los anticuerpos anti-PD-1 ejemplares y los métodos para su uso se describen en Goldberg et al., Blood 2007, 110(1):186-192; Thompson et al., Clin. Cancer Res. 2007, 13(6):1757-1761; y WO06/121168 A1), así como se describen en otras partes del presente documento.

Los inhibidores de FGFR se conocen en la técnica, tales como el pemigatinib y el erdafitinib, que incluyen los inhibidores de FGFR2 y los inhibidores de FGFR4. Ver, por ejemplo, Cancers (Basel), 2021 Jun; 13(12) 2968.

En la técnica se conocen los inhibidores de BET, tales como romidepsina, panobinostat y belinostat. Ver, por ejemplo, British J. Cancer 124:1478 (2021).

En la técnica se conocen los inhibidores de PRMT5i, tales como PF-0693999, PJ-68 y MRTX1719. Ver, por ejemplo, Biomed. Pharmacotherapy 144:112252 (2021).

En la técnica se conocen los inhibidores de MAT2A, tales como AG-270 e IDE397. Ver, por ejemplo, Exp Opin Ther Patents (2022) DOI: 10.1080/13543776.2022.2119127.

Los agonistas del GTR se conocen en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, proteínas de fusión del GTR y anticuerpos anti-GTR (por ejemplo, anticuerpos bivalentes anti-GTR), como una proteína de fusión del GTR descrita en la U.S. Pat. No. 6,111,090, U.S. Pat. N° 8.586.023, WO2010/003118 y WO2011/090754; o un anticuerpo anti-GTR descrito, por ejemplo, en la Pat. N° 7.025.962, EP 1947183, U.S. Pat. No. 7,812,135, U.S. Pat. No. 8,388,967, U.S. Pat. No. 8,591,886, U.S. Pat. N° 7.618.632, EP 1866339, y WO2011/028683, WO2013/039954, WO05/007190, WO07/133822, WO05/055808, WO99/40196, WO01/03720, WO99/20758, WO06/083289, WO05/115451 y WO2011/051726.

Otro ejemplo de agente terapéutico que puede utilizarse en combinación con los compuestos de la invención es un agente antiangiogénico. Los agentes antiangiogénicos se conocen en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, composiciones químicas preparadas sintéticamente in vitro, anticuerpos, regiones de unión a antígenos, radionúclidos y combinaciones y conjugados de los mismos. Un agente antiangiogénico puede ser un agonista, un antagonista, un modulador alostérico, una toxina o, de forma más general, puede actuar para inhibir o estimular su objetivo (por ejemplo, la activación o inhibición de receptores o enzimas) y, por tanto, promover la muerte celular o detener el crecimiento celular. En algunas formas de realización, la una o más terapias adicionales incluyen un agente antiangiogénico.

Los agentes antiangiogénicos pueden ser inhibidores de la MMP-2 (metaloproteinasa de la matriz 2), de la MMP-9 (metaloproteinasa de la matriz 9) y de la COX-II (ciclooxigenasa 11). Ejemplos no limitantes de agentes antiangiogénicos incluyen rapamicina, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), sorafenib, sunitinib y bevacizumab. Los ejemplos de inhibidores de la COX-II útiles incluyen alecoxib, valdecoxib y rofecoxib. Los ejemplos de inhibidores de la metaloproteinasa de la matriz útiles se describen en los documentos WO96/33172, WO96/27583, WO98/07697, WO98/03516, WO98/34918, WO98/34915, WO98/33768, WO98/30566, WO90/05719, WO99/52910, WO99/52889, WO99/29667, WO99007675, EP0606046, EP0780386, EP1786785, EP1181017, EP0818442,

EP1004578, y US20090012085, y U. S. Patent Nos. 5,863,949 y 5,861,510. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca o ninguna actividad inhibidora de MMP-1. Más preferidos son los que inhiben selectivamente la MMP-2 o la MMP-9 en relación con las demás metaloproteinasas de la matriz (es decir, la MMP-1, la MMP-3, la MMP-4, la MMP-5, la MMP-6, la MMP-7, la MMP-8, la MMP-10, la MMP-11, la MMP-12 y la MMP-13). Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP son AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830.

Otros agentes antiangiogénicos ejemplares incluyen agentes inhibidores del KDR (receptor del dominio de la quinasa) (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión de antígenos que se unen específicamente al receptor del dominio de la quinasa), agentes antiVEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión de antígenos que se unen específicamente al VEGF (por ejemplo, bevacizumab), o receptores solubles del VEGF o una región de unión al ligando de los mismos) como VEGF-TRAP™, y agentes antireceptores del VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a ellos), inhibidores de VEGF, agentes inhibidores del EGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a ellos) como Vectibix® (panitumumab), erlotinib (Tarceva®), agentes anti-Ang1 y anti-Ang2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a ellos o a sus receptores, por ejemplo, Tie2/Tek), y agentes inhibidores de la cinasa anti-Tie2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a ellos). Otros agentes antiangiogénicos incluyen Campath, IL-8, B-FGF, antagonistas de Tek (US2003/0162712; US6,413,932), agentes anti-TWEAK (por ejemplo, anticuerpos de unión específica o regiones de unión a antígenos, o antagonistas solubles del receptor TWEAK; véase el documento US6.727.225), dominio de distintegrina ADAM para antagonizar la unión de la integrina a sus ligandos (US 2002/0042368), anticuerpos de unión específica contra el receptor ef o contra la efrina o regiones de unión a antígenos (U. S. Patent Nos. 5,981,245; 5,728,813; 5,969,110; 6,596,852; 6,232,447; 6,057,124 y miembros de la familia de patentes de las mismas), y antagonistas anti-PDGF-BB (por ejemplo anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente), así como anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a los ligandos del PDGF-BB, y agentes inhibidores de la quinasa del PDGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a los mismos). Otros agentes antiangiogénicos son: SD-7784 (Pfizer, EUA); cilengitida (Merck KGaA, Alemania, EPO 0770622); octasodio de pegaptanib, (Gilead Sciences, EUA); Alfastatina, (BioActa, Reino Unido); M-PGA, (Celgene, EUA, US 5712291); ilomastat, (Arriva, EUA, US5892112); emaxanib, (Pfizer, EUA, US 5792783); vatalanib, (Novartis, Suiza); 2-metoxiestradiol (EntreMed, EUA); TLC ELL-12 (Elan, Irlanda); acetato de anecortave (Alcon, EUA); alfa-D148 Mab (Amgen, EUA); CEP-7055 (Cephalon, EUA); anti-Vn Mab (Crucell, Países Bajos), antiangiogénico DAC

(ConjuChem, Canadá); Angiocidina (InKine Pharmaceutical, EUA); KM-2550 (Kyowa Hakko, Japón); SU-0879 (Pfizer, EUA); CGP-79787 (Novartis, Suiza, EP 0970070); tecnología ARGENT (Ariad, EUA); YIGSR-Stealth (Johnson & Johnson, EUA); fragmento de fibrinógeno-E (BioActa, Reino Unido); inhibidor angiogénico (Trigen, Reino Unido); TBC-1635 (Encysive Pharmaceuticals, EUA); SC-236 (Pfizer, EUA);

5 ABT-567 (Abbott, EUA); Metastatina (EntreMed, EUA); maspina (Sosei, Japón); 2-metoxiestradiol (Oncology Sciences Corporation, EUA); ER-68203-00 (IV AX, EUA); BeneFin (Lane Labs, EUA); Tz-93 (Tsumura, Japón); TAN-1120 (Takeda, Japón); FR-111142 (Fujisawa, Japón, JP 02233610); factor plaquetario 4 (RepliGen, EUA, EP 407122); antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (Borean, Dinamarca); bevacizumab (pINN) (Genentech, EUA); inhibidores angiogénicos (SUGEN, EUA);

10 XL 784 (Exelixis, EUA); XL 647 (Exelixis, EUA); MAb, integrina alfa5beta3, segunda generación (Applied Molecular Evolution, EUA y MedImmune, EUA); clorhidrato de enzastaurina (Lilly, EUA); CEP 7055 (Cephalon, EUA y Sanofi-Synthelabo, Francia); BC 1 (Genoa Institute of Cancer Research, Italia); rBPI 21 y antiangiogénico derivado de BPI (XOMA, EUA); PI 88 (Progen, Australia); cilengitida (Merck KGaA, Alemania; Munich Technical University, Alemania, Scripps Clinic y Research Foundation, EUA); AVE

15 8062 (Ajinomoto, Japón); AS 1404 (Cancer Research Laboratory, Nueva Zelanda); SG 292, (Telios, EUA); Endostatina (Boston Childrens Hospital, EUA); ATN 161 (Attenuon, EUA); 2-metoxiestradiol (Boston Childrens Hospital, EUA); ZD 6474, (AstraZeneca, Reino Unido); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, Reino Unido); PPI 2458, (Praecis, EUA); AZD 9935, (AstraZeneca, Reino Unido); AZD 2171, (AstraZeneca, Reino Unido); vatalanib (pINN), (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania);

20 inhibidores de la vía del factor tisular (EntreMed, EUA); pegaptanib (Pinn), (Gilead Sciences, EUA); xantorrhizol, (Yonsei University, Corea del Sur); vacuna de VEGF-2 basada en genes (Scripps Clinic and Research Foundation, EUA); SPV5.2, (Supratek, Canadá); SDX 103, (University of California en San Diego, EUA); PX 478, (ProIX, EUA); METASTATIN, (EntreMed, EUA); troponina I, (Harvard University, EUA); SU 6668, (SUGEN, EUA); OXI 4503, (OXiGENE, EUA); o-guanidinas, (Dimensional

25 Pharmaceuticals, EUA); motuporamina C, (British Columbia University, Canadá); CDP 791, (Celltech Group, Reino Unido); atiprimod (pINN), (GlaxoSmithKline, Reino Unido); E 7820, (Eisai, Japón); CYC 381, (Harvard University, EUA); AE 941, (Aeterna, Canada); vacuna angiogénica, (EntreMed, EUA); activador del plasminógeno de uroquinasa, (Dendreon, EUA); oglufanida (pINN), (Melmotte, EUA); inhibidores HIF-1alfa, (Xenova, Reino Unido); CEP 5214, (Cephalon, EUA); BAY RES 2622, (Bayer,

30 Alemania); Angiocidina, (InKine, EUA); A6, (Angstrom, EUA); KR 31372, (Korea Research Institute of Chemical Technology, Corea del Sur); GW 2286, (GlaxoSmithKline, Reino Unido); EHT 0101, (ExonHit, Francia); CP 868596, (Pfizer, EUA); CP 564959, (OSI, EUA); CP 547632, (Pfizer, EUA); 786034, (GlaxoSmithKline, Reino Unido); KRN 633, (Kirin Brewery, Japón); sistema de administración de fármacos, intraocular, 2-metoxiestradiol; anginex (Maastricht University, Países Bajos, y Minnesota

University, EUA); ABT 510 (Abbott, EUA); AAL 993 (Novartis, Suiza); VEGI (ProteomTech, EUA); inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa; SU 11248 (Pfizer, EUA y SUGEN EUA); ABT 518, (Abbott, EUA); YH16 (Yantai Rongchang, China); S-3APG (Boston Childrens Hospital, EUA y EntreMed, EUA); MAb, KDR (ImClone Systems, EUA); MAb, alfa5 beta (Protein Design, EUA); inhibidor de la quinasa KDR (Celltech Group, Reino Unido, y Johnson & Johnson, EUA); GFB 116 (South Florida University, EUA y Yale University, EUA); CS 706 (Sankyo, Japón); profármaco de combretastatina A4 (Arizona State University, EUA); condroitinasa AC (IBEX, Canadá); BAY RES 2690 (Bayer, Alemania); AGM 1470 (Harvard University, EUA, Takeda, Japón, y TAP, EUA); AG 13925 (Agouron, EUA); Tetratiomolibdato (University of Michigan, EUA); GCS 100 (Wayne State University, EUA) CV 247 (Ivy Medical, Reino Unido); CKD 732 (Chong Kun Dang, Corea del sur); irsogladina, (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577 (Aventis, Francia); WX 360 (Wilex, Alemania); escualamina, (Genaera, EUA); RPI 4610 (Sirna, EUA); inhibidores de heparanasa (InSight, Israel); KL 3106 (Kolon, Corea del Sur); Honokiol (Emory University, EUA); ZK CDK (Schering AG, Alemania); ZK Angio (Schering AG, Alemania); ZK 229561 (Novartis, Suiza, y Schering AG, Alemania); XMP 300 (XOMA, EUA); VGA 1102 (Taisho, Japón); antagonistas de VE-caderina-2 (ImClone Systems, EUA); Vasostatina (National Institutes of Health, EUA); Flk-1 (ImClone Systems, EUA); TZ 93 (Tsumura, Japón); tumstatina (Beth Israel Hospital, EUA); FLT 1 soluble tuncado (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 1) (Merck & Co, EUA); ligandos de Tie-2 (Regeneron, EUA); e inhibidor de trombospondina 1 (Allegheny Health, Education and Research Foundation, EUA).

20

Otros ejemplos de agentes terapéuticos que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen agentes (por ejemplo, anticuerpos, regiones de unión a antígenos o receptores solubles) que se unen específicamente e inhiben la actividad de los factores de crecimiento, como los antagonistas del factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF, también conocido como factor de dispersión), y anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a su receptor, c-Met. En la técnica se conocen estos agentes.

25

Otro ejemplo de agente terapéutico que puede utilizarse en combinación con los compuestos de la invención es un inhibidor de la autofagia. Los inhibidores de la autofagia se conocen en la técnica e incluyen, pero sin limitación, la cloroquina, la 3-metiladenina, la hidroxiclороquina (Plaquenil™), la bafilomicina A1, el 5-amino-4-imidazol carboxamida ribósido (AICAR), el ácido okadaico, toxinas de algas supresoras de la autofagia que inhiben las proteínas fosfatasa de tipo 2A o de tipo 1, análogos del AMPc y fármacos que elevan los niveles de AMPc, como la adenosina, el LY204002, el ribosido de N6-mercaptopurina y la vinblastina. Además, también puede utilizarse antisentido o ARNsi que inhibe

30

la expresión de proteínas, incluyendo pero no limitándose a la ATG5 (que está implicada en la autofagia). En algunas formas de realización, la una o más terapias adicionales incluyen un inhibidor de la autofagia.

Otro ejemplo de agente terapéutico que puede utilizarse en combinación con los compuestos de la invención es un agente antineoplásico, que se conoce en la técnica. En algunas formas de realización, la una o más terapias adicionales incluyen un agente antineoplásico. Ejemplos no limitantes de agentes antineoplásicos incluyen acemannan, aclarubicina, aldesleukina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina anagrelide, anastrozol, ancet, aneastim, arglabin, trióxido de arsénico, BAM-002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleukina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfato de citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileukina diftotox, desloreline, dexrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxilfluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, diclofenaco HIT, interferón alfa, daunorubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab, goserelina, goserelina, heptaplatina, gonadotropina coriónica humana, alfa fetoproteína fetal humana, ácido ibandronico, idarubicina, (imiquimod, interferón alfa, interferón alfa, natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-NI, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón alfa, natural, interferón beta, interferón beta-la, interferón beta-lb, interferón gamma, natural, interferón gamma-lb, interleucina-1 beta, iobenguano, irinotecán, irsogladina, lanreotida, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, lentinan sulfato, letrozol, interferón alfa leucocitario, leuprorelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN de doble cadena no coincidente, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafarelina, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatin, nilutamide, noscapine, novel erythropoiesis stimulating protein, NSC 631570 octreotide, oprelvekin, osaterone, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidronico, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, pentosan polisulfato sódico, pentostatina, picibanil, pirarubicina, anticuerpo policlonal antitumoral de conejo, interferón alfa-2a de polietilenglicol, porfimer sódico, raloxifeno, raltitrexed, rasburiembodiment, renio Re 186 etidronato, retinamida RII, rituximab, romurtide, samario (153 Sm) leixidronam, sargramostim, sizofiran, sobuzoxane, sonermin, cloruro de estroncio-89, suramin, tasonermin, tazarotene, tegafur, temoporfin, temozolomide, teniposide, tetrachlorodecaoxide, talidomida, timalfasina, tiotropina alfa, topotecán, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelina, factor de necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna contra el cáncer de vejiga, vacuna de Maruyama, vacuna de lisado de

melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, virulizina, zinostatina stimalamer o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), decitabina, dexaminoglutetimida, diaziquona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastim SD01 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno de gastrina 17, terapia génica HLA-B7 (Vical), factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos, dihidrocloruro de histamina, ibritumomab tiuxetan, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleucina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, CA 125 MAb (Biomira), MAb de cáncer (Japan Pharmaceutical Development), MAb de HER-2 y Fc (Medarex), MAb idiotípico de 105AD7 (CRC Technology), MAb idiotípico de CEA (Trilex), MAb de LYM-1-yodo 131 (Techni clone), MAb de mucina epitelial polimórfica-itrio 90 (Antisoma), marimastat, menogaril, mitumomab, motexafin gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecan, satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparfosico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etiopurpurina de estaño, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna contra el melanoma (Universidad de Nueva York), vacuna contra el melanoma (Instituto Sloan Kettering), vacuna oncolisada contra el melanoma (Colegio Médico de Nueva York), vacuna de lisados celulares virales contra el melanoma (Hospital Real de Newcastle), o valspodar.

Otros ejemplos de agentes terapéuticos que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen ipilimumab (Yervoy®); tremelimumab; galiximab; nivolumab, también conocido como BMS-936558 (Opdivo®) pembrolizumab (Keytruda®); avelumab (Bavencio®); AMP224; BMS-936559; MPDL3280A, también conocido como RG7446; MEDI-570; AMG557; MGA271; IMP321; BMS-663513; PF-05082566; CDX-1127; anti-OX40 (Providence Health Services); huMAbOX40L; atacicept; CP-870893; lucatumumab; dacetuzumab; muromonab-CD3; ipilumumab; MEDI4736 (Imfinzi®); MSB0010718C; AMP 224; adalimumab (Humira®); ado-trastuzumab emtansina (Kadcyla®); aflibercept (Eylea®); alemtuzumab (Campath®); basiliximab (Simulect®); belimumab (Benlysta®); basiliximab (Simulect®); belimumab (Benlysta®); brentuximab vedotin (Adcetris®); canakinumab (Ilaris®); certolizumab pegol (Cimzia®); daclizumab (Zenapax®); daratumumab (Darzalex®); denosumab (Prolia®); eculizumab (Soliris®); efalizumab (Raptiva®); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®); golimumab (Simponi®); ibritumomab tiuxetan (Zevalin®); infliximab (Remicade®); motavizumab (Numax®); natalizumab (Tysabri®); obinutuzumab (Gazyva®); ofatumumab (Arzerra®); omalizumab (Xolair®); palivizumab (Synagis®); pertuzumab (Perjeta®); pertuzumab (Perjeta®); ranibizumab (Lucentis®); raxibacumab (Abthrax®); tocilizumab (Actemra®); tositumomab; tositumomab-i-131; tositumomab y tositumomab-i-131 (Bexxar®); ustekinumab (Stelara®); AMG 102; AMG 386; AMG 479;

AMG 655; AMG 706; AMG 745; y AMG 951.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden utilizarse en combinación con los agentes descritos en el presente documento u otros agentes adecuados, dependiendo de la condición que se esté tratando. Por lo tanto, en algunas formas de realización los uno o más compuestos de la invención serán coadministrados con otras terapias descritas en el presente documento. Cuando se utilizan en la terapia combinada, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse con el segundo agente simultáneamente o por separado. Esta administración en combinación puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, la administración simultánea en formas de dosificación separadas y la administración por separado. Es decir, un compuesto descrito en el presente documento y cualquiera de los agentes descritos en el presente documento pueden formularse juntos en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente. Alternativamente, un compuesto de la invención y cualquiera de las terapias descritas en el presente documento pueden administrarse simultáneamente, estando ambos agentes presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, se puede administrar un compuesto de la presente invención y seguirlo con cualquiera de las terapias descritas en el presente documento, o viceversa. En algunas formas de realización del protocolo de administración por separado, un compuesto de la invención y cualquiera de las terapias descritas en el presente documento se administran con unos minutos de diferencia, o con unas horas de diferencia, o con unos días de diferencia.

En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos aquí descritos, la primera terapia (por ejemplo, un compuesto de la invención) y una o más terapias adicionales se administran simultánea o secuencialmente, en cualquier orden. El primer agente terapéutico puede administrarse inmediatamente, hasta 1 hora, hasta 2 horas, hasta 3 horas, hasta 4 horas, hasta 5 horas, hasta 6 horas, hasta 7 horas, hasta, 8 horas, hasta 9 horas, hasta 10 horas, hasta 11 horas, hasta 12 horas, hasta 13 horas, hasta 14 horas, hasta 16 horas, hasta 17 horas, hasta 18 horas, hasta 19 horas, hasta 20 horas, hasta 21 horas, hasta 22 horas, hasta 23 horas, hasta 24 horas, o hasta 1–7, 1–14, 1–21 o 1–30 días antes o después de la una o más terapias adicionales.

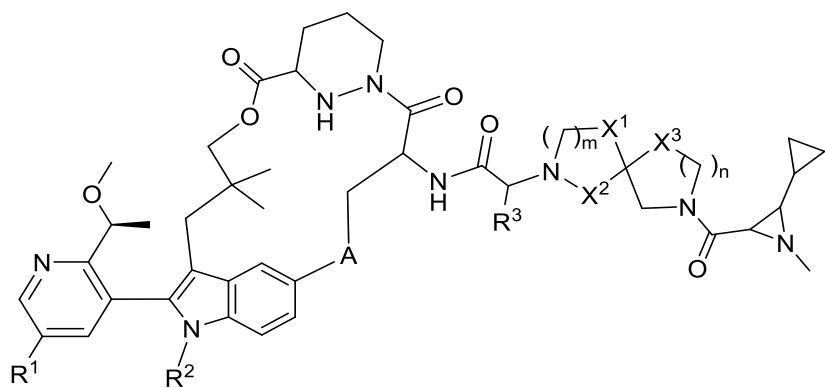
La invención también presenta kits que incluyen (a) una composición farmacéutica que incluye un agente (por ejemplo, un compuesto de la invención) descrito en el presente documento, y (b) un prospecto con instrucciones para realizar cualquiera de los métodos descritos en el presente documento. En algunas formas de realización, el kit incluye (a) una composición farmacéutica que incluye un agente (por ejemplo, un compuesto de la invención) descrito en el presente documento, (b) una o más terapias

adicionales (por ejemplo, un tratamiento no farmacológico o un agente terapéutico), y (c) un prospecto con instrucciones para realizar cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

Como un aspecto de la presente invención contempla el tratamiento de la enfermedad o de los síntomas asociados a ella con una combinación de compuestos farmacéuticamente activos que pueden administrarse por separado, la invención se refiere además a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit puede comprender dos composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto de la presente invención y una o más terapias adicionales. El kit puede comprender un recipiente para contener las composiciones separadas, como un frasco dividido o un paquete de lámina dividido. Otros ejemplos de contenedores incluyen jeringas, cajas y bolsas. En algunas formas de realización, el kit puede incluir instrucciones para el uso de los componentes separados. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferentemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosificación, o cuando el profesional de la salud que los prescribe desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.

Formas de realización numeradas

1. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de la Fórmula I:



Fórmula I

en donde A es heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileo de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

cada uno de X¹, X² y X³ se selecciona independientemente de CH₂, CHF, CF₂, C=O u O;

m es 1 o 2;

n es 0 o 1;

R¹ es hidrógeno, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

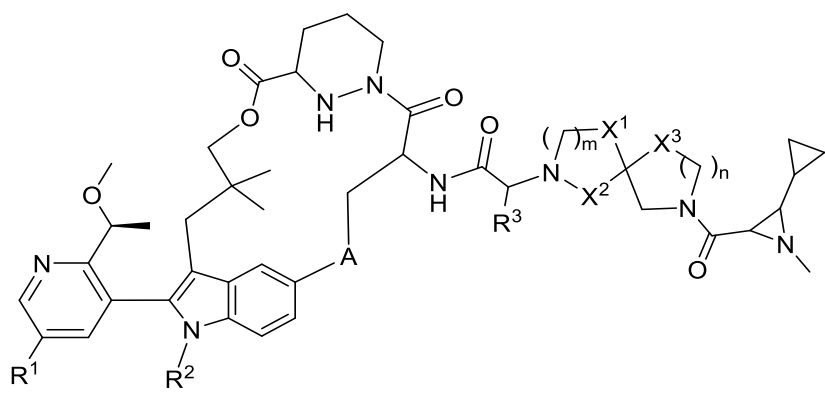
5 R² es alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido; y

R³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

y donde cada hidrógeno se enriquece opcionalmente, de manera independiente, isotópicamente por deuterio.

10

2. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de la Fórmula I:



Fórmula I

15

en donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

cada uno de X^1 , X^2 y X^3 se selecciona independientemente de CH_2 , CF_2 , $\text{C}=\text{O}$ u O ;

20 m es 1 o 2;

n es 0 o 1;

R¹ es hidrógeno, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

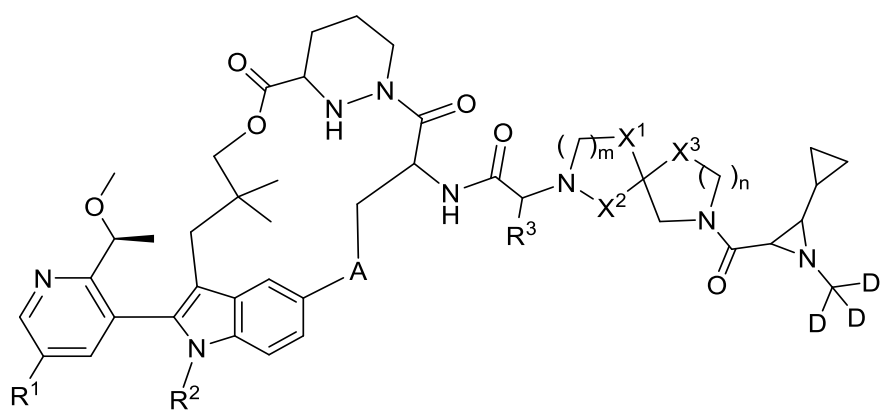
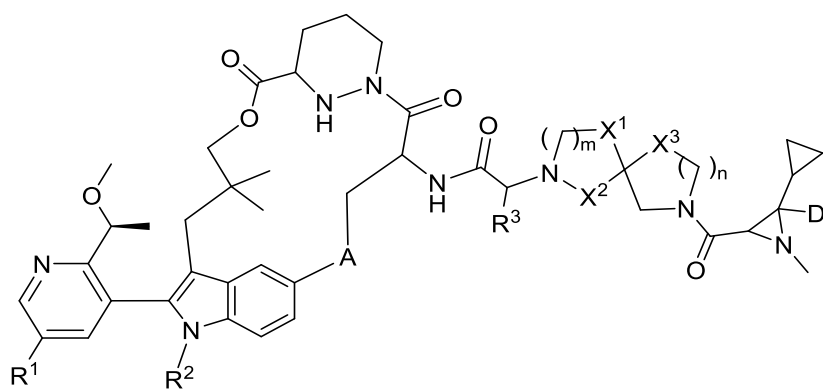
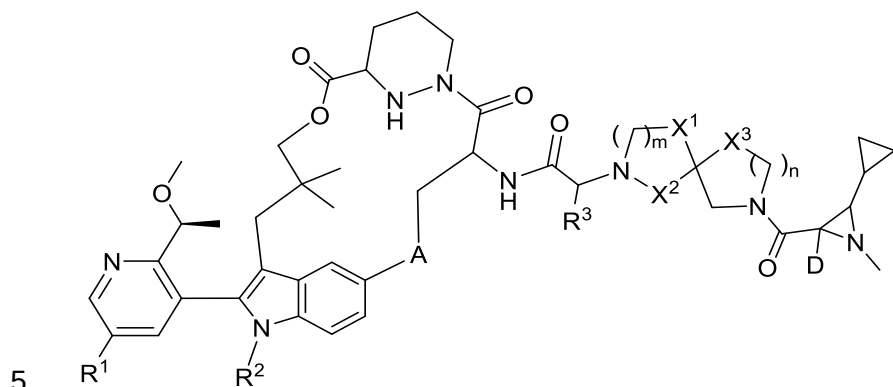
R² es alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido; y

25 R³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

y donde cada hidrógeno se enriquece opcionalmente, de manera independiente, isotópicamente por

deuterio.

3. El compuesto de la forma de realización 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de cualquiera de la Fórmula Ia, Fórmula Ib o Fórmula Ic:



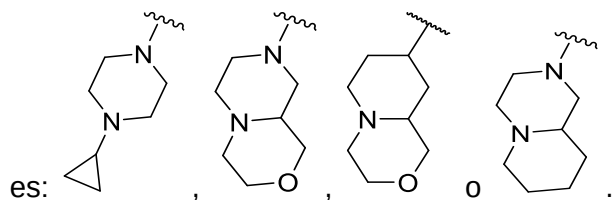
donde cada D indica un hidrógeno con un factor de enriquecimiento isotópico para deuterio de al menos 5.

10

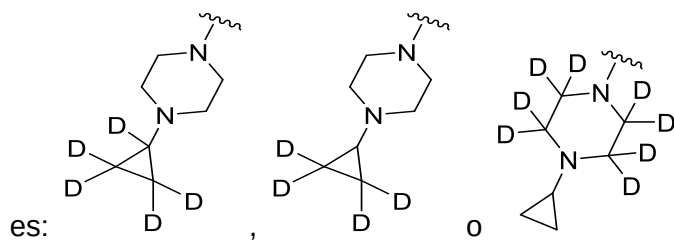
4. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹ es hidrógeno o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 es heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

5 6. El compuesto de la forma de realización 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1



7. El compuesto de la forma de realización 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1



10 de enriquecimiento isotópico para deuterio de al menos 5.

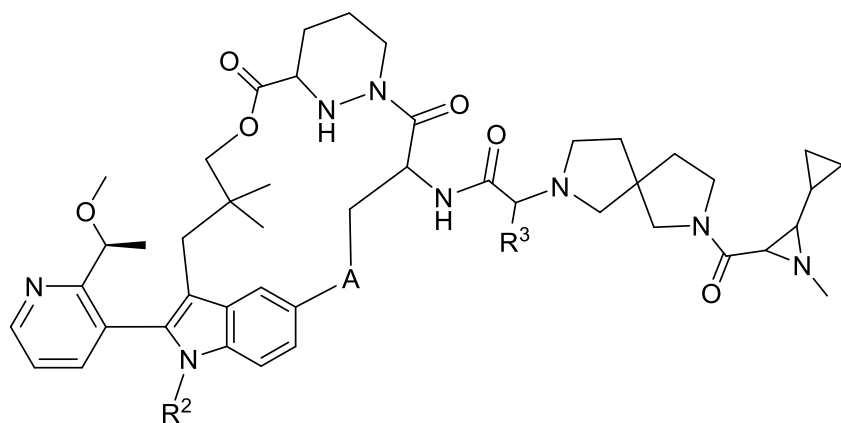
8. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde m es 1.

15 9. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde n es 1.

10. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde cada uno de X^1 , X^2 y X^3 es CH_2 .

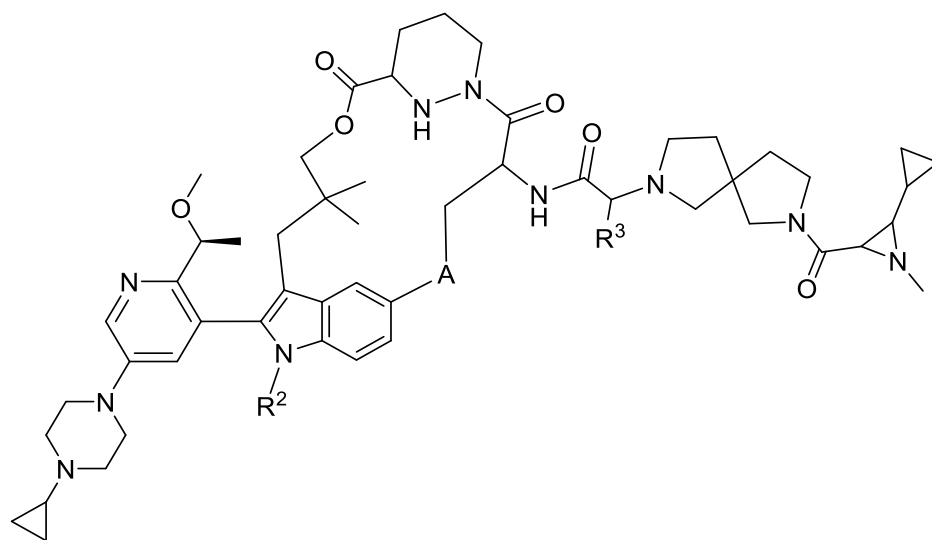
20

11. El compuesto de la forma de realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de la Fórmula II:



Fórmula II

- 5 12. El compuesto de la forma de realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de la Fórmula V:



Fórmula V

13. El compuesto de la forma de realización 12, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de cualquiera de la Fórmula Va, Fórmula Vb o Fórmula Vc:

[illegible]

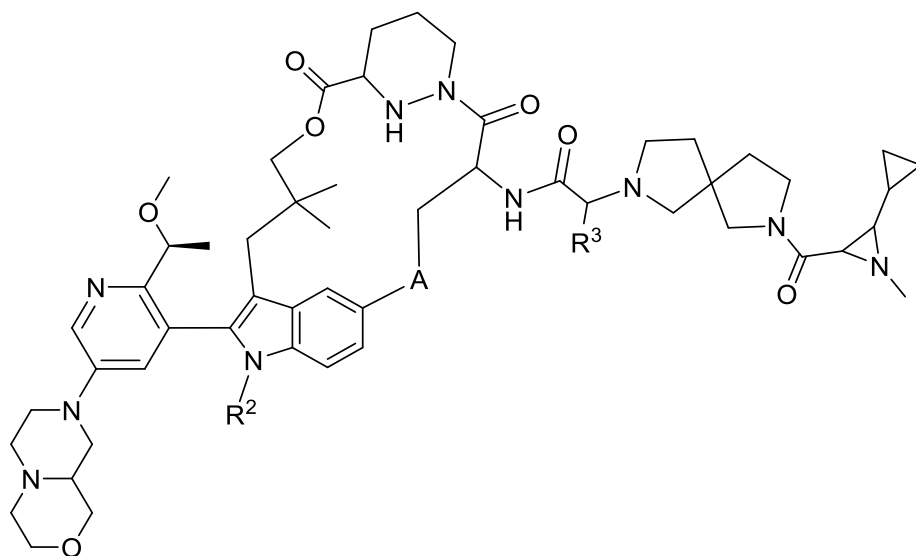
donde cada D indica un hidrógeno con un factor de enriquecimiento isotópico para deuterio de al menos

14. El compuesto de la forma de realización 12, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de cualquiera de la Fórmula Vd, Fórmula Ve o Fórmula Vf:

donde cada D indica un hidrógeno con un factor de enriquecimiento isotópico para deuterio de al menos

15. El compuesto de la forma de realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene

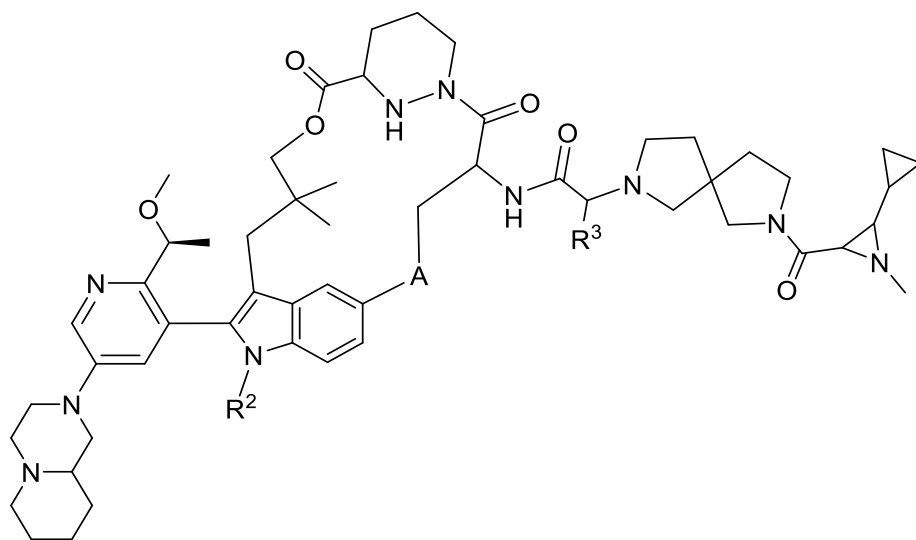
la estructura de la Fórmula VI:



Fórmula VI

5

16. El compuesto de la forma de realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de la Fórmula VII:



10 Fórmula VII

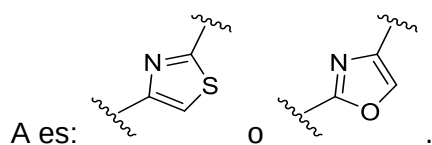
17. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A es tiazol-diilo opcionalmente sustituido, oxazol-diilo opcionalmente

sustituido, morfolino-diilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo-diilo opcionalmente sustituido, piperidinilo-diilo opcionalmente sustituido o fenileno opcionalmente sustituido.

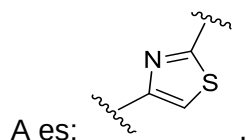
18. El compuesto de la forma de realización 17, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde
5 A es tiazol-diilo opcionalmente sustituido o morfolina-diilo opcionalmente sustituido.

19. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

20. El compuesto de la forma de realización 19 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde



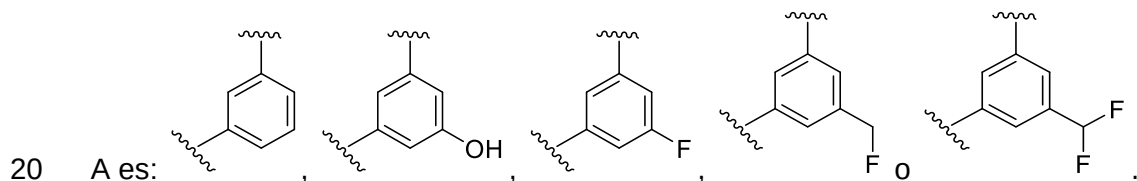
21. El compuesto de la forma de realización 20 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde



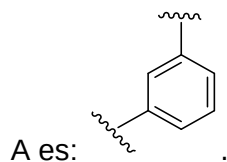
15

22. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A es fenileno opcionalmente sustituido.

23. El compuesto de la forma de realización 22 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde



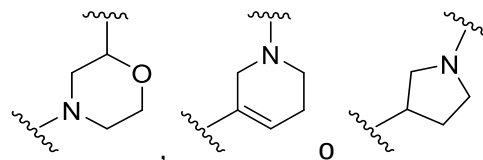
24. El compuesto de la forma de realización 23 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde



25. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

26. El compuesto de la forma de realización 25, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A es heterocicloalquileo de 6 miembros opcionalmente sustituido.

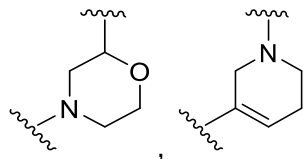
27. El compuesto de la forma de realización 25, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde



A se selecciona de los siguientes, o un estereoisómero de estos:

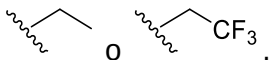
10

28. El compuesto de la forma de realización 26, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde



A se selecciona de los siguientes, o un estereoisómero de estos:

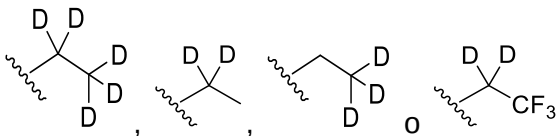
29. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1 a 28, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es:



15

30. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1 a 28, o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, donde R^2 es:



y donde cada D indica un hidrógeno con un factor de enriquecimiento isotópico para deuterio de al menos 5.

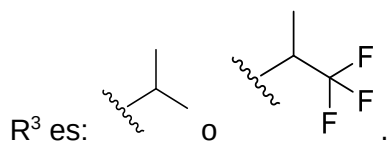
20

31. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1 a 30, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido o cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

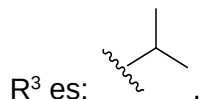
32. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido.

25

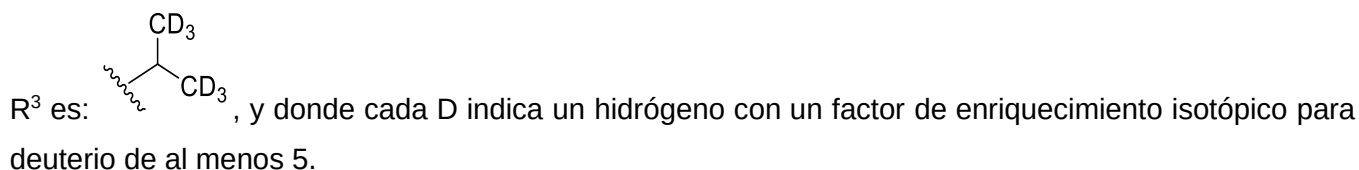
33. El compuesto de la forma de realización 32, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde



5 34. El compuesto de la forma de realización 33, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde

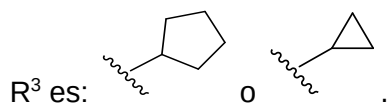


35. El compuesto de la forma de realización 32, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde



36. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

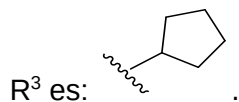
15 37. El compuesto de la forma de realización 36, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde



38. El compuesto de la forma de realización 36, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es cicloalquilo de 5 miembros opcionalmente sustituido.

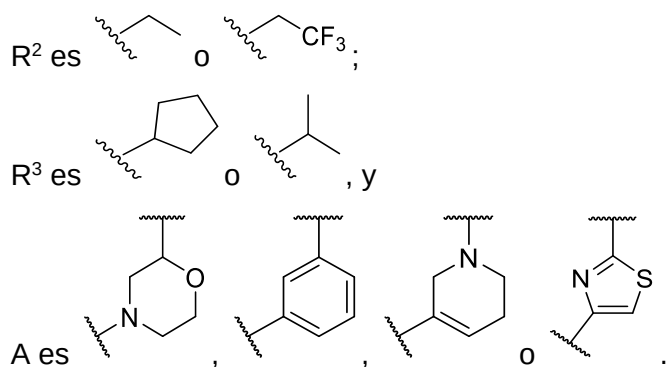
20

39. El compuesto de la forma de realización 38, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde

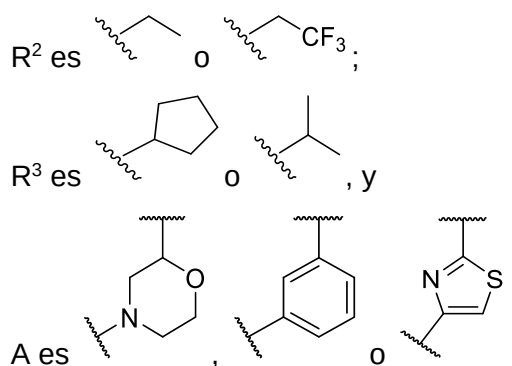


40. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 11-16, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

25



- 5 41. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 11 a 16, donde:



- 10 42. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1 a 41, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto no es un compuesto de la Tabla 3.

43. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de un compuesto de la Tabla 1 o la Tabla 2.

15

44. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de cualquiera de las formas de realización 1 a 43 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 20 45. Un método de tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesite, donde el método comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de cualquiera de las formas de realización 1 a 43 o una composición farmacéutica de la forma de realización 44.

- 25 46. El método de la forma de realización 45, donde el cáncer es cáncer de páncreas, cáncer de pulmón

no microcítico, cáncer colorrectal o cáncer de endometrio.

47. El método de la forma de realización 45 o 46, donde el cáncer comprende una mutación Ras.

5 48. El método de la forma de realización 47, donde la mutación Ras es K-Ras G12D o K-Ras G13D.

49. Un método de tratamiento de un trastorno relacionado con la proteína Ras en un sujeto que lo necesite, donde el método comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de cualquiera de las formas de
10 realización 1 a 43 o una composición farmacéutica de la forma de realización 44.

50. Un método de inhibición de una proteína Ras en una célula, que comprende poner en contacto a la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de cualquiera de las formas de realización 1 a 43 o una composición farmacéutica de la forma de realización
15 44.

51. El método de la forma de realización 49 o 50, donde la proteína Ras es K-Ras G12D o K-Ras G13D.

52. El método de la forma de realización 50 o 51, donde la célula es una célula cancerosa.
20

53. El método de la forma de realización 52, donde la célula cancerosa es una célula de cáncer de páncreas, una célula de cáncer de pulmón ni microcítico, una célula de cáncer colorrectal o una célula de endometrio.

25 54. El método o uso de cualquiera de las formas de realización 45 a 53, donde el método comprende además la administración de una terapia adicional contra el cáncer.

55. El método de la forma de realización 54, donde la terapia adicional contra el cáncer es un inhibidor de EGFR, un segundo inhibidor de Ras, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de Raf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ERK, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de PTEN, un inhibidor
30 de AKT, un inhibidor de mTORC1, un inhibidor de BRAF, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de PD-1, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de HER2 o una combinación de estos.

56. El método de la forma de realización 54 o 55, donde la terapia adicional contra el cáncer es un

inhibidor de SHP2.

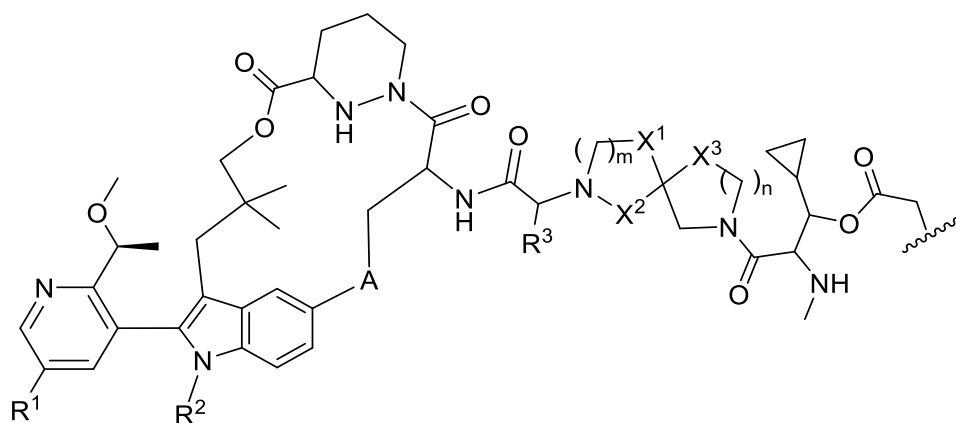
57. Un conjugado, o una sal de este, que comprende la estructura de la Fórmula III:

5 M-P¹

Fórmula III

donde P¹ es un resto orgánico monovalente; y

10 M tiene la estructura de la Fórmula IV:



Fórmula IV,

15 en donde A es heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

cada uno de X¹, X² y X³ se selecciona independientemente de CH₂, CHF, CF₂, C=O u O;

m es 1 o 2;

n es 0 o 1;

20 R¹ es hidrógeno, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

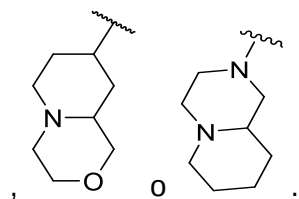
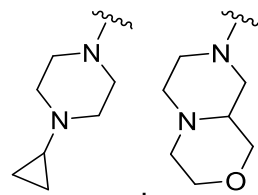
R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

R³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

25 y donde cada hidrógeno de la Fórmula IV se enriquece opcionalmente, de manera independiente, isotópicamente por deuterio.

58. El conjugado de la forma de realización 57, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde A es tiazol-diilo opcionalmente sustituido, oxazol-diilo opcionalmente sustituido, morfolino-diilo opcionalmente sustituido, pirrolidin-diilo opcionalmente sustituido, piperidin-diilo opcionalmente sustituido o fenileno opcionalmente sustituido.

59. El conjugado de la forma de realización 57 o 58, o una sal de este, donde R¹ es:



60. El conjugado de cualquiera de las formas de realización 57 a 59, o una sal de este, donde m es 1, n es 1, y cada uno de X¹, X² y X³ es CH₂.
61. El conjugado de cualquiera de las formas de realización 57 a 60, o una sal de este, donde el resto orgánico monovalente es una proteína.
62. El conjugado de la forma de realización 61, o una sal de este, donde la proteína es una proteína Ras.
63. El conjugado de la forma de realización 62, o una sal de este, donde la proteína Ras es K-Ras G12D o K-Ras G13D.
64. El conjugado de cualquiera de las formas de realización 57 a 63, donde M se une a un residuo de aminoácido del resto orgánico monovalente.

Ejemplos

La invención se ilustra adicionalmente con los siguientes ejemplos y ejemplos de síntesis, que no deben interpretarse como una limitación del alcance o espíritu de esta invención a los procedimientos

específicos aquí descritos. Debe entenderse que los ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas formas de realización y que no se pretende limitar el alcance de la invención. Debe entenderse además que se puede recurrir a varias otras formas de realización, modificaciones y equivalentes de las mismas que pueden sugerirse a los expertos en la técnica sin apartarse del espíritu de la presente invención o del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

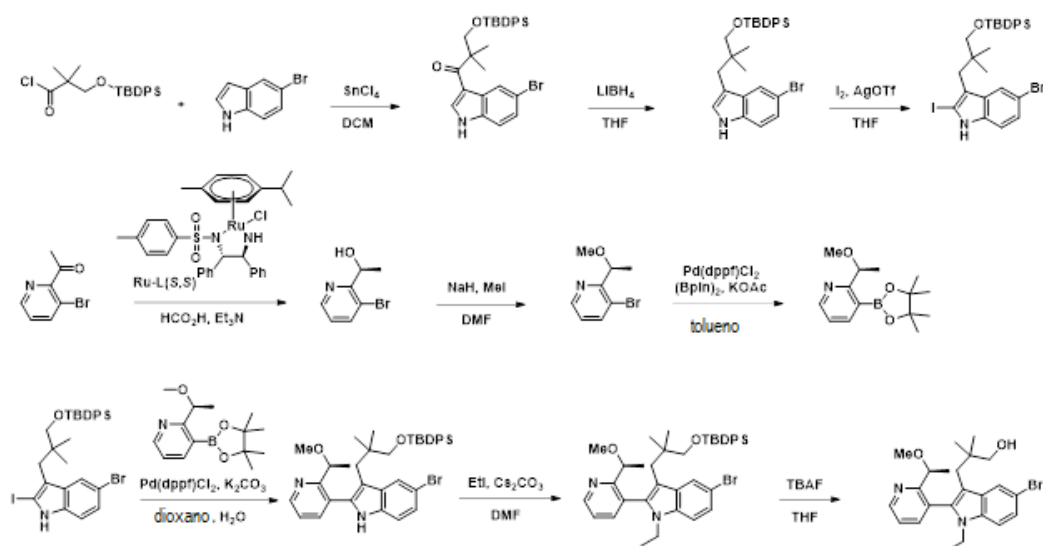
Síntesis químicas

Las definiciones utilizadas en los siguientes ejemplos y en otras partes del presente son:

CH ₂ Cl ₂ , DCM	cloruro de metileno, diclorometano
CH ₃ CN, MeCN	acetonitrilo
CuI	yoduro de cobre (I)
DIPEA	diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
h	hora
H ₂ O	agua
HCl	ácido clorhídrico
K ₃ PO ₄	fosfato de potasio (tribásico)
MeOH	metanol
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NMP	N-metilpirrolidona
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)

Síntesis de intermedios

Intermedio 1: Síntesis de 3-(5-bromo-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol



Etapas 1: Síntesis de 1-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-((ter-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropan-1-ona

- 5 A una mezcla de cloruro de 3-((ter-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanoílo (65 g, 137 mmol, crudo) en DCM (120 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de N₂ se añadió 1M SnCl₄ en DCM (137 mL, 137 mmol) lentamente. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, luego una solución de 5-bromo-1H-indol (26,8 g, 137 mmol) en DCM (40 mL) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 min, luego se diluyó con EtOAc (300 mL), se lavó con salmuera (4 x 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El
- 10 filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice al producto (55 g, 75% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* [M + Na] calculado para C₂₉H₃₂BrNO₂SiNa 556,1; experimental: 556,3.

Etapas 2: Síntesis de 1-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-((ter-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropan-1-ona

15

- A una mezcla de 1-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-((ter-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropan-1-ona (50 g, 93,6 mmol) en THF (100 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de N₂ se añadió LiBH₄ (6,1 g, 281 mmol). La mezcla se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 20 h, luego MeOH (10 mL) y EtOAc (100 mL) se añadieron y la mezcla se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se
- 20 concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (50 mL), se enfrió hasta 10 °C y diluidina (9,5 g, 37,4 mmol) y TsOH•H₂O (890 mg, 4,7 mmol) se añadieron. La mezcla se agitó a 10 °C durante

2 h, se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto (41 g, 84% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{29}H_{34}BrNOSi$: 519,2; experimental: 520,1

5 *Etapas 3: Síntesis de 5-bromo-3-(3-((ter-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-2-yodo-1H-indol*

10 A una mezcla de 1-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-((ter-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropan-1-ona (1,5 g, 2,9 mmol) e I_2 (731 mg, 2,9 mmol) en THF (15 mL) a temperatura ambiente se añadió AgOTf (888 mg, 3,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con $Na_2S_2O_3$ sat. ac. (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto (900 mg, 72% de rendimiento) en forma de un sólido.

15 *Etapas 4: Síntesis de (1S)-1-(3-bromopiridin-2-il)etanol*

A una mezcla agitada de HCO_2H (66,3 g, 1,44 mol) en Et_3N (728 g, 7,2 mol) a 0 °C bajo una atmósfera de Ar se añadió (4S,5S)-2-cloro-2-metil-1-(4-metilbencensulfonil)-4,5-difenil-1,3-diaza-2-rutenaciclopentanocimeno (3,9 g, 6,0 mmol) en porciones. La mezcla se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 15 min, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y 1-(3-bromopiridin-2-il)etanona (120 g, 600 mmol) se añadió en porciones. La mezcla se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 2 h más, luego el solvente se concentró a presión reducida. Salmuera (2 L) se añadió al residuo, la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 700 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto (100 g, 74% de rendimiento) en forma de un aceite. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para C_7H_8BrNO : 201,98; experimental: 201,9.

25 *Etapas 5: Síntesis de 3-bromo-2-[(1S)-1-metoxietil]piridina*

30 A una mezcla agitada de (1S)-1-(3-bromopiridin-2-il)etanol (100 g, 495 mmol) en DMF (1 L) a 0 °C se añadió NaH, 60% de dispersión en aceite (14,25 g, 594 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. MeI (140,5 g, 990 mmol) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y NH_4Cl sat. ac. (5 L) se añadió. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 1,5 L), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

para dar el producto (90 g, 75% de rendimiento) en forma de un aceite. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_8H_{10}BrNO$: 215,99; experimental: 215,9.

Etapa 6: Síntesis de 2-[(1S)-1-metoxietil]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

5

A una mezcla agitada de 3-bromo-2-[(1S)-1-metoxietil]piridina (90 g, 417 mmol) en tolueno (900 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de Ar se añadió bis(pinacolato)diboro (127 g, 500 mmol) y KOAc (81,8 g, 833 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (30,5 g, 41,7 mmol). La mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 3 h. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por Al₂O₃ cromatografía en columna para dar el producto (100 g, 63% de rendimiento) en forma de un semisólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{14}H_{22}BNO_3$: 264,17; experimental: 264,1.

10

Etapa 7: Síntesis de 5-bromo-3-[3-[(ter-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]-1H-indol

15

A una mezcla agitada de 5-bromo-3-[3-[(ter-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-2-yodo-1H-indol (140 g, 217 mmol) y 2-[(1S)-1-metoxietil]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (100 g, 380 mmol) en dioxano (1,4 L) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de Ar se añadió K₂CO₃ (74,8 g, 541 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15,9 g, 21,7 mmol) y H₂O (280 mL) en porciones. La mezcla se calentó hasta 85 °C y se agitó durante 4 h, luego se agregó H₂O fría (5 L) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 2 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1 L), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto (71 g, 45% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{37}H_{43}BrN_2O_2Si$: 655,23; experimental: 655,1.

20

25

Etapa 8: Síntesis de 5-bromo-3-[3-[(ter-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol

30

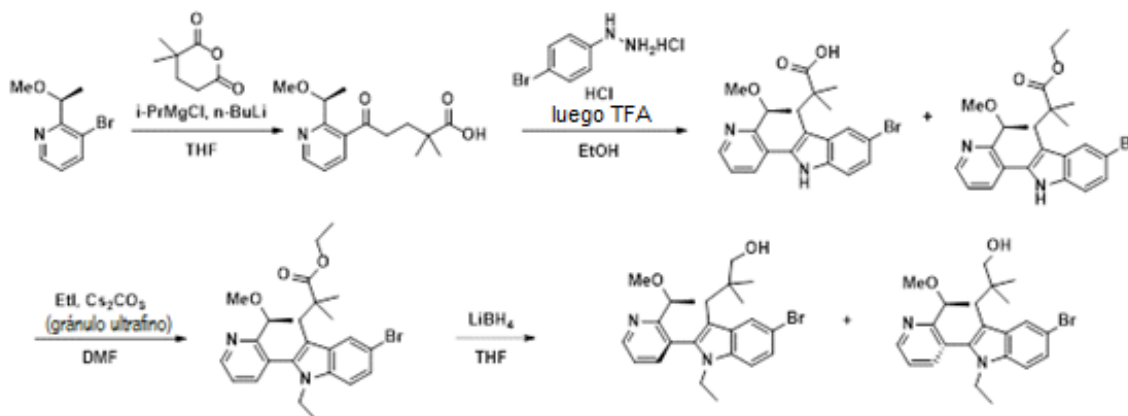
A una mezcla agitada de 5-bromo-3-[3-[(ter-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]-1H-indol (71 g, 108 mmol) en DMF (0,8 L) a 0 °C bajo una atmósfera de N₂ se añadió Cs₂CO₃ (70,6 g, 217 mmol) y EtI (33,8 g, 217 mmol) en porciones. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h, luego H₂O (4 L) se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 1,5 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1 L), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto (66 g, 80% de rendimiento) en forma de un aceite. LCMS (ESI) m/z $[M + H]$ calculado para $C_{39}H_{47}BrN_2O_2Si$: 683,26; experimental: 683,3.

Etap 9: Síntesis de 3-(5-bromo-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol

A una mezcla agitada de TBAF (172,6 g, 660 mmol) en THF (660 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 se añadió 5-bromo-3-[3-[(*ter*-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol (66 g, 97 mmol) en porciones. La mezcla se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 16 h, se enfrió, se diluyó con H_2O (5 L) y se extrajo con EtOAc (3 x 1,5 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1 L), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto (30 g, 62% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z $[M + H]$ calculado para $C_{23}H_{29}BrN_2O_2$: 445,14; experimental: 445,1.

Intermedio 2: Síntesis alternativa a través de la ruta de indol de Fisher.



Etap 1: Síntesis de ácido 5-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]-2,2-dimetil-5-oxopentanoico

A una mezcla de *i*-PrMgCl (2M en THF, 0,5 L) a -10 °C bajo una atmósfera de N_2 se añadió *n*-BuLi, 2,5 M en hexano (333 mL, 833 mmol) gota a gota durante 15 min. La mezcla se agitó durante 30 min a -10 °C, luego se añadió 3-bromo-2-[(1S)-1-metoxietil]piridina (180 g, 833 mmol) en THF (0,5 L) gota a gota durante 30 min a -10 °C. La mezcla resultante se calentó hasta -5 °C y se agitó durante 1 h, luego 3,3-dimetiloxano-2,6-diona (118 g, 833 mmol) en THF (1,2 L) se añadió gota a gota durante 30 min a

–5 °C. La mezcla se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 1,5 h, luego se neutralizó con la adición de 4M HCl preenfriado en dioxano (0,6 L) a 0 °C para ajustar el pH ~5. La mezcla se diluyó con H₂O (3 L) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3 x 2,5 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto (87 g, 34% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₁₅H₂₁NO₄: 280,15; experimental: 280,1.

Etapas 2: Síntesis de ácido 3-(5-bromo-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropanoico y (S)-3-(5-bromo-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropanoato de etilo

A una mezcla de 5-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]-2,2-dimetil-5-oxopentanoico (78 g, 279 mmol) en EtOH (0,78 L) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂ se añadió sal de HCl de (4-bromofenil)hidrazina (68,7 g, 307 mmol) en porciones. La mezcla se calentó hasta 85 °C y se agitó durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, luego 4M HCl en dioxano (69,8 mL, 279 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla se calentó hasta 85 °C y se agitó durante 3 h más, luego se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en TFA (0,78 L). La mezcla se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 1,5 h, se concentró a presión reducida y el residuo se ajustó a pH ~5 con NaHCO₃ sat. ac., luego se extrajo con EtOAc (3 x 1,5 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice al producto (78 g, crudo). LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₂₁H₂₃BrN₂O₃: 430,1 y C₂₃H₂₇BrN₂O₃: 459,12; experimental: 431,1 (ácido carboxílico) y 459,1.

Etapas 3: Síntesis de 3-(5-bromo-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-3-il)-2,2-dimetilpropanoato de etilo

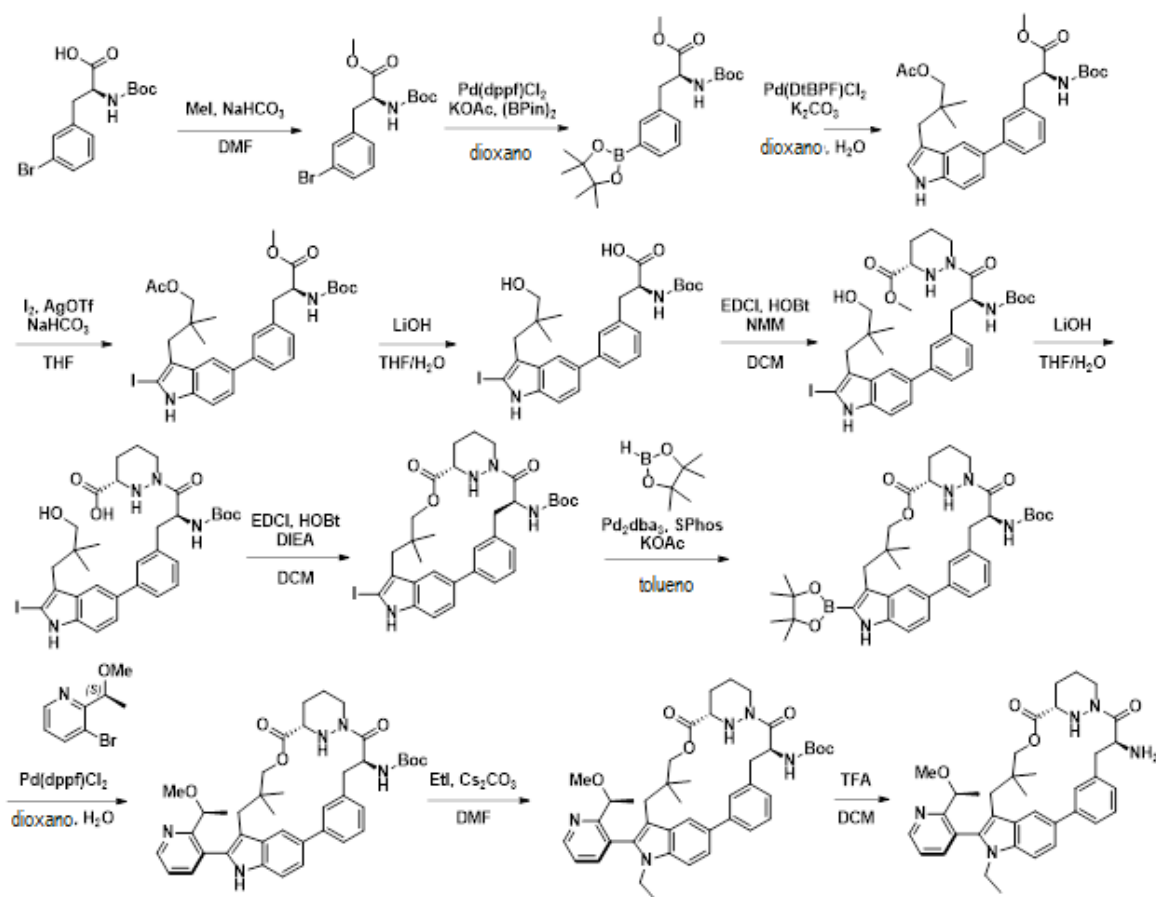
A una mezcla de ácido 3-(5-bromo-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropanoico y (S)-3-(5-bromo-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (198 g, 459 mmol) en DMF (1,8 L) a 0 °C bajo una atmósfera de N₂ se añadió Cs₂CO₃ (449 g, 1,38 mol) en porciones. EtI (215 g, 1,38 mmol) en DMF (200 mL) luego se añadió gota a gota a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h, luego se diluyó con salmuera (5 L) y se extrajo con EtOAc (3 x 2,5 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1,5 L), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto (160

g, 57% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{25}H_{31}BrN_2O_3$: 487,17; experimental: 487,2.

Etapa 4: Síntesis de 3-(5-bromo-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol

A una mezcla de 3-(5-bromo-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-3-il)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (160 g, 328 mmol) en THF (1,6 L) a 0 °C bajo una atmósfera de N_2 se añadió $LiBH_4$ (28,6 g, 1,3 mol). La mezcla se calentó hasta 60 °C durante 16 h, se enfrió y se neutralizó con NH_4Cl preenfriado (0 °C) sat. ac. (5 L). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 2 L) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1 L), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar dos atropisómeros de 3-(5-bromo-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (en forma de atropisómeros simples) (60 g, 38% de rendimiento) y (40 g, 26% de rendimiento) ambos en forma de sólidos. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{23}H_{29}BrN_2O_2$: 445,14; experimental: 445,2.

Intermedio 3: Síntesis de (6^{3S,4S})-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6^{1,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶}-hexahidro-1^{1H}-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloudECAfan-5,7-diona



Etapas 1: Síntesis de metil (S)-3-(3-bromofenil)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoato

- 5 A una solución de ácido (2S)-3-(3-bromofenil)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanoico (100 g, 290 mmol) en DMF (1 L) a temperatura ambiente se añadió NaHCO₃ (48,8 g, 581,1 mmol) y MeI (61,9 g, 435,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y luego se neutralizó con H₂O (1 L) y se extrajo con EtOAc (3 x 1 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por
- 10 cromatografía en columna de gel de sílice (13% EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto final (109 g, crudo). LCMS (ESI) *m/z* [M+Na] calculado para C₁₅H₂₀BrNO₄ 380,05; experimental: 380,0.

Etapas 2: Síntesis de metil (S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato

15

A una solución agitada de metil (2S)-3-(3-bromofenil)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanoato (108 g,

301,5 mmol) y bis(pinacolato)diboro (99,53 g, 391,93 mmol) en dioxano (3,2 L) se añadió KOAc (73,97 g, 753,70 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (22,06 g, 30,15 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 3 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (2 x 3 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 800 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto (96 g, 78,6% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* [M + Na] calculado para C₂₁H₃₂BNO₆ 428,22; experimental: 428,1.

Etapas 3: Síntesis de metil (S)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)fenil)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propanoato

A una mezcla de metil (2*S*)-2-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propanoato (94 g, 231,9 mmol) y acetato de 3-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (75,19 g, 231,93 mmol) en dioxano (1,5 L) y H₂O (300 mL) se añadió K₂CO₃ (64,11 g, 463,85 mmol) y Pd(DtBPF)Cl₂ (15,12 g, 23,19 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 2 L) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 600 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto (130 g, crudo). LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₃₀H₃₈N₂O₆ 523,28; experimental: 523,1.

Etapas 4: Síntesis de metil (S)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-yodo-1*H*-indol-5-il)fenil)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propanoato

A una solución de metil (2*S*)-3-(3-[3-[3-(acetiloxi)-2,2-dimetilpropil]-1*H*-indol-5-il]fenil)-2-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]propanoato (95,0 g, 181,8 mmol) y yodo (36,91 g, 145,41 mmol) en THF (1 L) a -10 °C se añadió AgOTf (70,0 g, 272,7 mmol) y NaHCO₃ (22,9 g, 272,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y luego se neutralizó por adición de Na₂S₂O₃ sat. ac. (100 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 1 L) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50% EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (49,3 g, 41,8% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₃₀H₃₇IN₂O₆: 649,18; experimental: 649,1.

Etapa 5: Síntesis de ácido (S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-yodo-1*H*-indol-5-il)fenil)propanoico

A una solución de metil (2*S*)-3-(3-[3-(acetiloxi)-2,2-dimetilpropil]-2-yodo-1*H*-indol-5-il)fenil)-2-
 5 [(*ter*-butoxicarbonil)amino]propanoato (60 g, 92,5 mmol) en THF (600 mL) se añadió una solución de LiOH·H₂O (19,41 g, 462,5 mmol) en H₂O (460 mL). La solución resultante se agitó durante la noche y luego el pH se ajustó a 6 con HCl (1 M). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto (45 g, 82,1% de rendimiento). LCMS
 10 (ESI) *m/z* [M+Na] calculado para C₂₇H₃₃IN₂O₆ 615,13; experimental: 615,1.

Etapa 6: Síntesis de metil (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-yodo-1*H*-indol-5-il)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

A una solución de ácido (2*S*)-2-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]-3-[3-[3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-yodo-1*H*-indol-5-il]fenil]propanoico (30 g, 50,6 mmol) y metil (3*S*)-1,2-diazinan-3-carboxilato (10,9 g, 75,9 mmol) en DCM (400 mL) se añadió NMM (40,97 g, 405,08 mmol), HOBt (2,05 g, 15,19 mmol) y EDCI (19,41 g, 101,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y luego la mezcla se lavó con NH₄Cl sat. ac. (2 x 200 mL) y salmuera (2 x 200 mL) y la mezcla se lavó sobre Na₂SO₄, se filtró y se
 20 concentró a presión reducida para dar el producto (14 g, 38,5% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₃₃H₄₃IN₄O₆ 718,23; experimental: 719,4.

Etapa 7: Síntesis de ácido (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-yodo-1*H*-indol-5-il)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico

25 A una solución de metil (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-yodo-1*H*-indol-5-il)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (92 g, 128,0 mmol) en THF (920 mL) a 0 °C se añadió una solución de LiOH·H₂O (26,86 g, 640,10 mmol) en H₂O (640 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego se concentró a presión reducida para dar
 30 el producto (90 g, crudo). LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₃₂H₄₁IN₄O₆ 705,22; experimental: 705,1.

Etapa 8: Síntesis de *ter*-butil ((6³S,4*S*)-1²-yodo-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloudenecafan-4-il)carbamato

A una solución de ácido (3S)-1-[(2S)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-[3-[3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-yodo-1H-indol-5-il]fenil]propanoil]-1,2-diazinan-3-carboxílico (90 g, 127,73 mmol) en DCM (10 L) a 0 °C se añadió HOBt (34,52 g, 255,46 mmol), DIPEA (330,17 g, 2554,62 mmol) y EDCI (367,29 g, 1915,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y luego se concentró a presión reducida. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 2 L) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 1 L), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50% EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto (70 g, 79,8% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₃₂H₃₉N₄O₅ 687,21; experimental: 687,1.

Etapas 9: Síntesis de *ter*-butil ((6³S,4S)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-12-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloudenecafan-4-il)carbamato

Un matraz de base redonda de 1 litro se cargó con *ter*-butil ((6³S,4S)-1²-yodo-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloudenecafan-4-il)carbamato (22,0 g, 32,042 mmol), tolueno (300,0 mL), Pd₂(dba)₃ (3,52 g, 3,845 mmol), S-Phos (3,95 g, 9,613 mmol) y KOAc (9,43 g, 96,127 mmol) a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (26,66 g, 208,275 mmol) gota a gota con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 3 h a 60 °C. La mezcla resultante se filtró y la torta filtrante se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto (22 g, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₃₈H₅₁N₄O₇ 687,3; experimental: 687,4.

Etapas 10: Síntesis de *ter*-butil ((6³S,4S)-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloudenecafan-4-il)carbamato

Una mezcla de *ter*-butil ((6³S,4S)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1²-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloudenecafan-4-il)carbamato (2,0 g, 2,8 mmol), 3-bromo-2-[(1S)-1-metoxietil]piridina (0,60 g, 2,8 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,39 g, 0,5 mmol) y K₃PO₄ (1,2 g, 6,0 mmol) en dioxano (50 mL) y H₂O (10

mL) bajo una atmósfera de N₂ se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto (1,5 g, 74% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₀H₄₉N₅O₆ 695,4; experimental: 696,5.

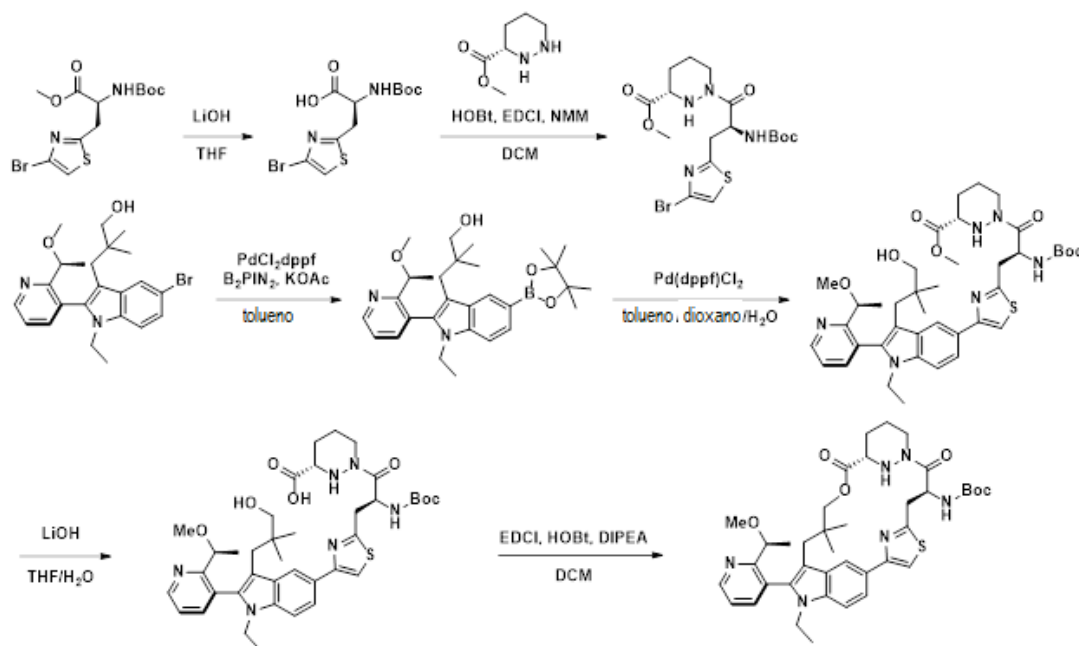
Etapla 11: Síntesis de *ter*-butil ((6³S,4S)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloundecafan-4-il)carbamato

A una solución de *ter*-butil ((6³S,4S)-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloundecafan-4-il) carbamato (20 g, 28,7 mmol) y Cs₂CO₃ (18,7 g, 57,5 mmol) en DMF (150 mL) a 0 °C se añadió una solución de Etl (13,45 g, 86,22 mmol) en DMF (50 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 35 °C y luego se diluyó con H₂O (500 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto (4,23 g, 18,8% de rendimiento) y el atropisómero (5,78 g, 25,7% de rendimiento) en forma de sólidos. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₂H₅₃N₅O₆ 724,4; experimental: 724,6.

Etapla 12: Síntesis de (6³S,4S)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloundecafan-5,7-diona

Una mezcla de *ter*-butil ((6³S,4S)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloundecafan-4-il)carbamato (1,3 g, 1,7 mmol) en TFA (10 mL) y DCM (20 mL) se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener el producto (1,30 g, crudo) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₃₇H₄₅N₅O₄ 623,3; experimental: 624,4.

Intermedio 4: Síntesis de *ter*-butil ((6³S,4S,Z)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloundecafan-4-il)carbamato



Etapas 1: Síntesis de ácido (S)-3-(4-bromotiazol-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoico

5

A una solución de metil (2S)-3-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanoato (110 g, 301,2 mmol) en THF (500 mL) y H₂O (200 mL) a temperatura ambiente se añadió LiOH (21,64 g, 903,6 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se ajustó a pH 6 con 1 M HCl y luego se extrajo con DCM (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (108 g, crudo). LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₁₁H₁₅BrN₂O₄S: 351,00; experimental: 351,0.

10

Etapas 2: Síntesis de metil (S)-1-((S)-3-(4-bromotiazol-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoilo)hexahidropiridazin-3-carboxilato

15

A una solución de ácido (S)-3-(4-bromotiazol-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoico (70 g, 199,3 mmol) en DCM (500 mL) a 0 °C se añadió sal de bis(ácido trifluoroacético) de metil (3S)-1,2-diazinan-3-carboxilato (111,28 g, 298,96 mmol), NMM (219,12 mL, 1993,0 mmol), EDCI (76,41 g, 398,6 mmol) y HOBT (5,39 g, 39,89 mmol). La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se

20

agitó durante 1 h. La reacción luego se neutralizó con H₂O (500 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0→50% EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (88,1 g, 93% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₁₇H₂₅BrN₄O₅S: 477,08; experimental: 477,1.

Etapas 3: Síntesis de (S)-3-(1-etil-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol

A una solución de 3-(5-bromo-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (60 g, 134,7 mmol) en tolueno (500 mL) a temperatura ambiente se añadió bis(pinacolato)diboro (51,31 g, 202,1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (9,86 g, 13,48 mmol) y KOAc (26,44 g, 269,4 mmol). Luego la mezcla de reacción se calentó luego a 90 °C y se agitó durante 2 h. La solución de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (0→50% EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado (60,6 g, 94% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₂₉H₄₁BN₂O₄: 493,32; experimental: 493,3.

Etapas 4: Síntesis de metil (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)tiazol-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

A una solución de (S)-3-(1-etil-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (30 g, 60,9 mmol) en tolueno (600 mL), dioxano (200 mL) y H₂O (200 mL) a temperatura ambiente se añadió metil (S)-1-((S)-3-(4-bromotiazol-2-il)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (43,62 g, 91,4 mmol), K₃PO₄ (32,23 g, 152,3 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (8,91 g, 12,18 mmol). La solución resultante se calentó hasta 70 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con H₂O (200 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 1000 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0→90% EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (39,7 g, 85% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₀H₅₄N₆O₇S: 763,39; experimental: 763,3.

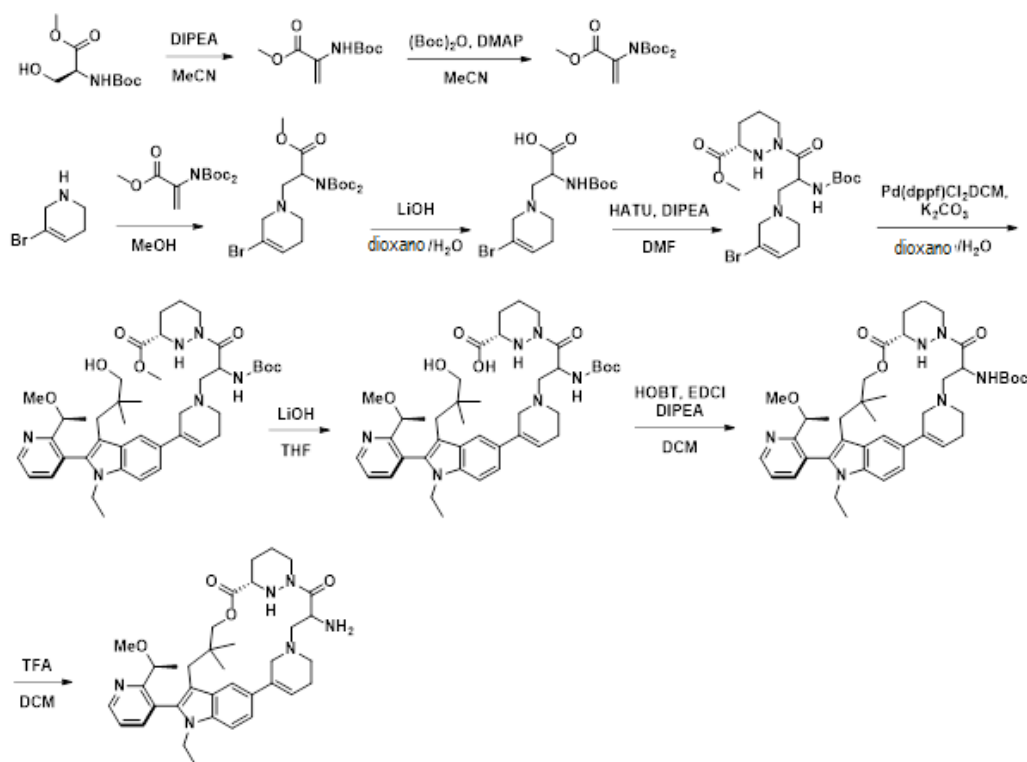
Etapas 5: Síntesis de ácido (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)tiazol-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico

- 5 A una solución de metil (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)tiazol-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (39,7 g, 52,0 mmol) en THF (400 mL) y H₂O (100 mL) a temperatura ambiente se añadió LiOH•H₂O (3,74 g, 156,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se acidificó hasta pH 6 con 1 M HCl y se extrajo con DCM (3 x 1000 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (37,9 g, crudo). LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₃₉H₅₂N₆O₇S: 749,37; experimental: 749,4.
- 10

- Etapas 6:* Síntesis de *ter*-butil ((6³S,4*S*,*Z*)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloudenecafan-4-il)carbamato
- 15

- A una solución de (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)tiazol-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (37,9 g, 50,6 mmol), HOBt (34,19 g, 253,0 mmol) y DIPEA (264,4 mL, 1518 mmol) en DCM (4 L) a 0 °C se añadió EDCI (271,63 g, 1416,9 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción luego se neutralizó con H₂O y se lavó con 1 M HCl (4 x 1 L). La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0→70% EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (30 g, 81% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₃₉H₅₀N₆O₆S: 731,36; experimental: 731,3.
- 20
- 25

- Intermedio 5:** Síntesis de (6³S)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridinacicloudenecafan-5,7-diona
- 30



Etapa 1: Síntesis de metil 2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)acrilato

- 5 A una solución de metil (*ter*-butoxicarbonil)-*L*-serinato (10 g, 45 mmol) en MeCN anhidro (150 mL), se añadió DIPEA (17 g, 137 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 2 h para dar el producto en solución. LCMS (ESI) m/z [M + Na] calculado para C₉H₁₅NO₄ 201,1; experimental: 224,1.

Etapa 2: Síntesis de metil 2-(bis(*ter*-butoxicarbonil)amino)acrilato

10

A una solución de metil 2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)acrilato (12 g, 60 mmol) en MeCN anhidro (150 mL) a 0 °C, se añadió DMAP (13 g, 90 mmol) y (Boc)₂O (26 g, 120 mmol). La reacción se agitó durante 6 h, luego se neutralizó con H₂O (100 mL) y se extrajo con DCM (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto (12,5 g, 65% de rendimiento) en forma de sólido. LCMS (ESI) m/z [M + Na] calculado para C₁₄H₂₃NO₆ 301,2; experimental: 324,1.

15

Etapa 3: Síntesis de metil 2–(bis(*ter*–butoxicarbonil)amino)–3–(5–bromo–3,6–dihidropiridin–1(2*H*)–il)propanoato

A una mezcla de 5–bromo–1,2,3,6–tetrahidropiridina (8,0 g, 49 mmol) en MeOH (120 mL) bajo una atmósfera de Ar se añadió metil 2–{bis[(*ter*–butoxi)carbonil]amino}prop–2–enoato (22 g, 74 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h, luego se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto (12 g, 47% de rendimiento) en forma de un aceite. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₁₉H₃₁BrN₂O₆ 462,1; experimental: 463,1.

10 *Etapa 4:* Síntesis de ácido 3–(5–bromo–3,6–dihidropiridin–1(2*H*)–il)–2–((*ter*–butoxicarbonil)amino)propanoico

15 A una mezcla de metil 2–(bis(*ter*–butoxicarbonil)amino)–3–(5–bromo–3,6–dihidropiridin–1(2*H*)–il)propanoato (14 g, 30 mmol) en dioxano (30 mL) y H₂O (12 mL) se añadió LiOH (3,6 g, 151 mmol). La mezcla se calentó hasta 35 °C y se agitó durante 12 h, luego 1M HCl se añadió y el pH se ajustó a ~3–4. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 300 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto (10 g, 85% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₁₃H₂₁BrN₂O₄ 348,1; experimental: 349,0.

20 *Etapa 5:* Síntesis de metil (3*S*)–1–(3–(5–bromo–3,6–dihidropiridin–1(2*H*)–il)–2–((*ter*–butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin–3–carboxilato

25 A una mezcla de 3–(5–bromo–3,6–dihidropiridin–1(2*H*)–il)–2–((*ter*–butoxicarbonil)amino)propanoico (10 g, 30 mmol), DIPEA (12 g, 93 mmol) y metil (3*S*)–1,2–diazinan–3–carboxilato (5,4 g, 37 mmol) en DMF (100 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de Ar se añadió HATU (13 g, 34 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, luego H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en fase inversa para dar el producto (9,0 g, 55% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₁₉H₃₁BrN₄O₅ 474,1; experimental: 475,1.

Etapa 6: Síntesis de metil (3*S*)–1–(2–((*ter*–butoxicarbonil)amino)–3–(5–(1–etil–3–(3–hidroxi–2,2–dimetilpropil)–2–((*S*)–1–metoxietil)piridin–3–il)–1*H*–indol–5–il)–3,6–dihidropiridin–1(2*H*)–il)propanoil)hexahidropiridazin–3–carboxilato

Una mezcla de metil (3S)-1-(3-(5-bromo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (9,0 g, 18 mmol), K₂CO₃ (4,5 g, 32 mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (1,4 g, 2 mmol), 3-(1-etil-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (9,8 g, 20 mmol) en dioxano (90 mL) y H₂O (10 mL) bajo una atmósfera de Ar se calentó hasta 75 °C y se agitó durante 2 h. H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto (4,0 g, 25% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₂H₆₀N₆O₇ 760,5; experimental: 761,4.

Etapas 7: Síntesis de ácido (3S)-1-(2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico

A una mezcla de metil (3S)-1-(2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (4,1 g, 5,0 mmol) en THF (35 mL) a 0 °C se añadió LiOH (0,60 g, 27 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h, luego se añadió 1M HCl para ajustar pH a ~6-7 y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto (3,6 g, 80% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₁H₅₈N₆O₇ 746,4; experimental: 747,4.

Etapas 8: Síntesis de ter-butil ((6³S)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)carbamato

A una mezcla de ácido (3S)-1-(2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (3,6 g, 5,0 mmol) y DIPEA (24 g, 190 mmol) en DCM (700 mL) bajo una atmósfera de Ar se añadió EDCI•HCl (28 g, 140 mmol) y HOBt (6,5 g, 50 mmol). La mezcla se calentó hasta 30 °C y se agitó durante 16 h a 30 °C, luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con H₂O (2 x 200 mL), salmuera (200 mL), se secó sobre Na₂SO₄

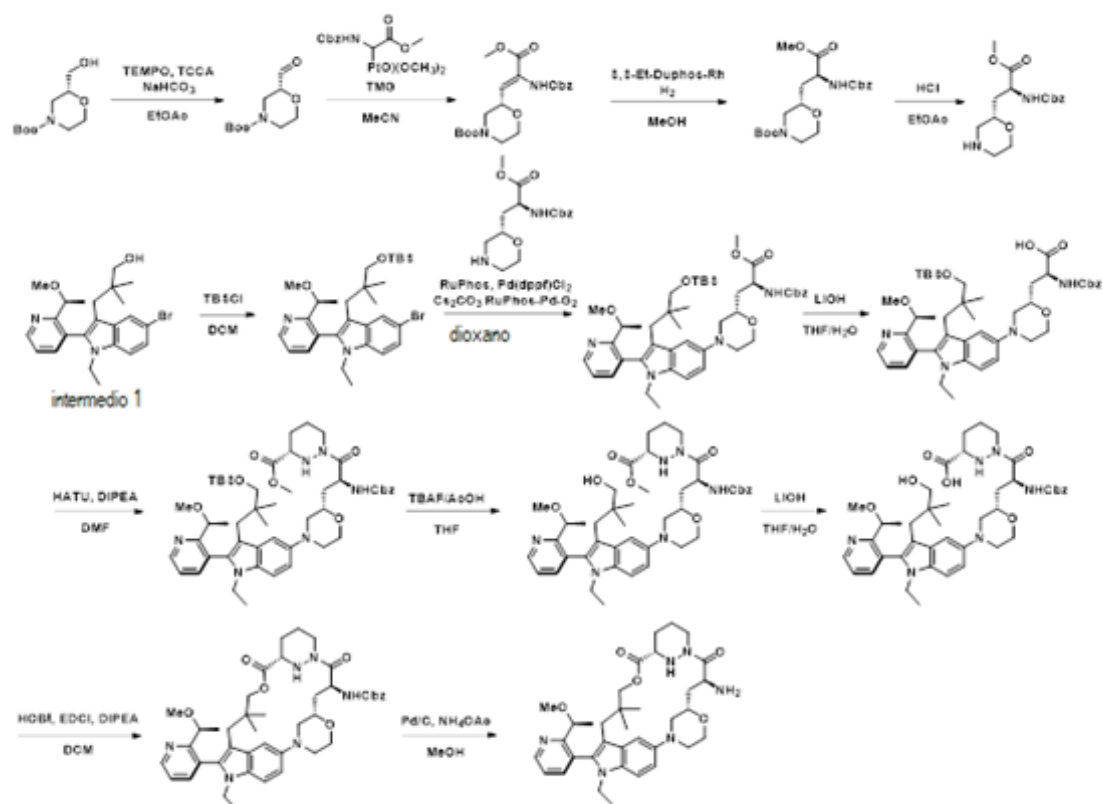
y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto (1,45 g, 40% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{41}H_{56}N_6O_6$ 728,4; experimental: 729,4.

- 5 *Etapa 9: Síntesis de (6³S)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridinacicloundecafan-5,7-diona*

- 10 A una mezcla de *ter*-butil ((6³S)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)carbamato (130 mg, 0,20 mmol) en DCM (1,0 mL) a 0 °C se añadió TFA (0,3 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, luego se concentró a presión reducida para dar el producto, que se usó directamente en la siguiente etapa directamente sin ulterior purificación. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{36}H_{48}N_6O_4$ 628,4; experimental: 629,4.

15

Intermedio 6: Síntesis de (2²S,6³S,4S)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloundecafan-5,7-diona



Etapas 1: Síntesis de *ter*-butil (2*R*)-2-formilmorfolin-4-il formiato

- 5 A una solución de *ter*-butil (2*R*)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il formiato (50 g, 230 mmol) en EtOAc (1 L) se añadió TEMPO (715 mg, 4,6 mmol) y NaHCO₃ (58 g, 690 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta -50 °C, luego TCCA (56 g, 241 mmol) en EtOAc (100 mL) se añadió gota a gota durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 5 °C durante 2 h, luego se neutralizó con 10% Na₂S₂O₃ (200 mL) y se agitó durante 20 min. La mezcla resultante se filtró y la fase orgánica se separó. La fase
- 10 acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener el producto (50 g, crudo) en forma de un aceite.

- 15 **Etapas 2: Síntesis de *ter*-butil (S,Z)-2-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)morfolin-4-carboxilato**

A una solución de *ter*-butil (2*R*)-2-formilmorfolin-4-il formiato (49 g, 153 mmol) y metil 2-

{[(benciloxi)carbonil]amino}-2-(dimetoxifosforil)acetato (60 g, 183 mmol) en MeCN (300 mL) se añadió tetrametilguanidina (35 g, 306 mmol) a 0–10 °C. La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 30 min luego se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 mL) y se lavó con 10% de ácido cítrico (200 mL) y 10% de NaHCO₃ ac. (200 mL). La fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto (36 g, 90% de rendimiento) en forma de sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + Na] calculado para C₂₁H₂₈N₂O₄ 420,2; experimental: 443,1

*Etap*a 3: Síntesis de *ter*-butil (S)-2-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metoxi-3-oxopropil)morfolin-4-carboxilato

A una solución de *ter*-butil (S,Z)-2-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)morfolin-4-carboxilato (49 g, 0,12 mol) en MeOH (500 mL) se añadió (S,S)-Et-DUPHOS-Rh (500 mg, 0,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H₂ (60 psi) durante 48 h. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto (44 g, 90% de rendimiento) en forma de sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + Na] calculado para C₂₁H₃₀N₂O₇ 422,2; experimental: 445,2.

*Etap*a 4: Síntesis de metil (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((S)-morfolin-2-il)propanoato

A una solución agitada de *ter*-butil (S)-2-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metoxi-3-oxopropil)morfolin-4-carboxilato (2,2 g, 5,2 mmol) en EtOAc (2 mL) se añadió HCl/EtOAc (25 mL) a 15 °C. La reacción se agitó a 15 °C durante 2 h, luego se concentró a presión reducida para obtener el producto (1,51 g, 90% de rendimiento) en forma de un aceite. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₁₆H₂₂N₂O₅ 322,1; experimental: 323,2.

*Etap*a 5: Síntesis de (S)-5-bromo-3-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol

A una solución de 3-(5-bromo-1-etil-2-{2-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (100 g, 0,22 mol) e imidazol (30,6 g, 0,45 mol) en DCM (800 mL) se añadió TBSCl (50,7 g, 0,34 mol) en DCM (200 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución resultante se lavó con H₂O (3 x 300 mL) y salmuera (2 x 200 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna

de gel de sílice para dar el producto (138 g, 90% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{29}H_{43}BrN_2O_2Si$ 558,2; experimental: 559,2.

Etapas 5 y 6: Síntesis de metil (2S)-2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-[(2S)-4-(3-{3-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-5-il)morfolin-2-il]propanoato

A una solución agitada de (S)-5-bromo-3-(3-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol (50 g, 89,3 mmol) en dioxano (500 mL) se añadió metil (2S)-2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-[(2S)-morfolin-2-il]propanoato (31,7 g, 98,2 mmol), RuPhos (16,7 g, 35,7 mmol), di- μ -clorobis(2-amino-1,1-bifenil-2-il-*C,N*)dipaladio(II) (2,8 g, 4,4 mmol) y carbonato de cesio (96 g, 295 mmol) seguido por RuPhos-Pd-G2 (3,5 g, 4,4 mmol) a 105 °C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a 105 °C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía prep-TLC para obtener el producto (55 g, 73% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{45}H_{64}N_4O_7Si$ 800,5; experimental: 801,5.

Etapas 20 y 7: Síntesis de ácido (2S)-2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-[(2S)-4-(3-{3-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-5-il)morfolin-2-il]propanoico

A una solución de metil (2S)-2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-[(2S)-4-(3-{3-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-5-il)morfolin-2-il]propanoato (10 g, 12 mmol) en THF (270 mL) se añadió LiOH (1,3 g, 31 mmol) en H_2O (45 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se trató con 1N HCl para ajustar pH a 4~5 a 0~5 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La fase orgánica luego se concentró a presión reducida para obtener el producto (9,5 g, 97% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{44}H_{62}N_4O_7Si$ 786,4; experimental: 787,4.

Etapas 30 y 8: Síntesis de metil (S)-1-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((S)-4-(3-(3-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

A una solución agitada de (2S)-2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-[(2S)-4-(3-{3-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil}-1-etil-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-5-il)morfolin-2-il]propanoico (10 g, 12,7 mmol) en DMF (150 mL), se añadió metil (S)-hexahidropiridazin-3-carboxilato (2 g, 14 mmol), luego se enfrió hasta 0 °C, DIPEA (32,8 g, 254 mmol) se añadió seguido por HATU (9,7 g, 25,4 mmol) a 0~5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0~5 °C durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (500 mL) y H₂O (200 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con H₂O (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró y se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₀H₇₂N₆O₈Si 912,5; experimental: 913,4.

Etapas 9: Síntesis de metil (S)-1-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((S)-4-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

A solución de metil (S)-1-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((S)-4-(3-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (8,5 g, 9 mmol) en THF (8 mL) se añadió una mezcla de fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 180 mL, 180 mmol) y AcOH (11 g, 200 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 3 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con H₂O (6 x 20 mL). La fase orgánica se concentró a presión reducida para dar el producto (7,4 g, 100% de rendimiento) en forma de sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₄H₅₈N₆O₈ 799,4; experimental: 798,4.

Etapas 10: Síntesis de ácido (S)-1-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((S)-4-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico

A una solución de metil (S)-1-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((S)-4-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (8 g, 10 mmol) en THF (200 mL) se añadió LiOH (600 mg, 25 mmol) en H₂O (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se trató con 1N HCl para ajustar pH a 4~5 a 0~5 °C y se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentraron a presión reducida para obtener el producto (8 g, crudo) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₃H₅₆N₆O₈ 784,4; experimental: 785,4.

Etapa 11: Síntesis de bencil ((2²S,6³S,4S)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato

5

A una solución agitada de ácido (S)-1-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((S)-4-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (8 g, 10,2 mmol) y DIPEA (59 g, 459 mmol) en DCM (800 mL) se añadió EDCI (88 g, 458 mmol) y HOBt (27,6 g, 204 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto (5 g, 66% de rendimiento) en forma de un sólido; LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₃H₅₄N₆O₇ 766,4; experimental: 767,4.

10

Etapa 12: Síntesis de (2²S,6³S,4S)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-5,7-diona

15

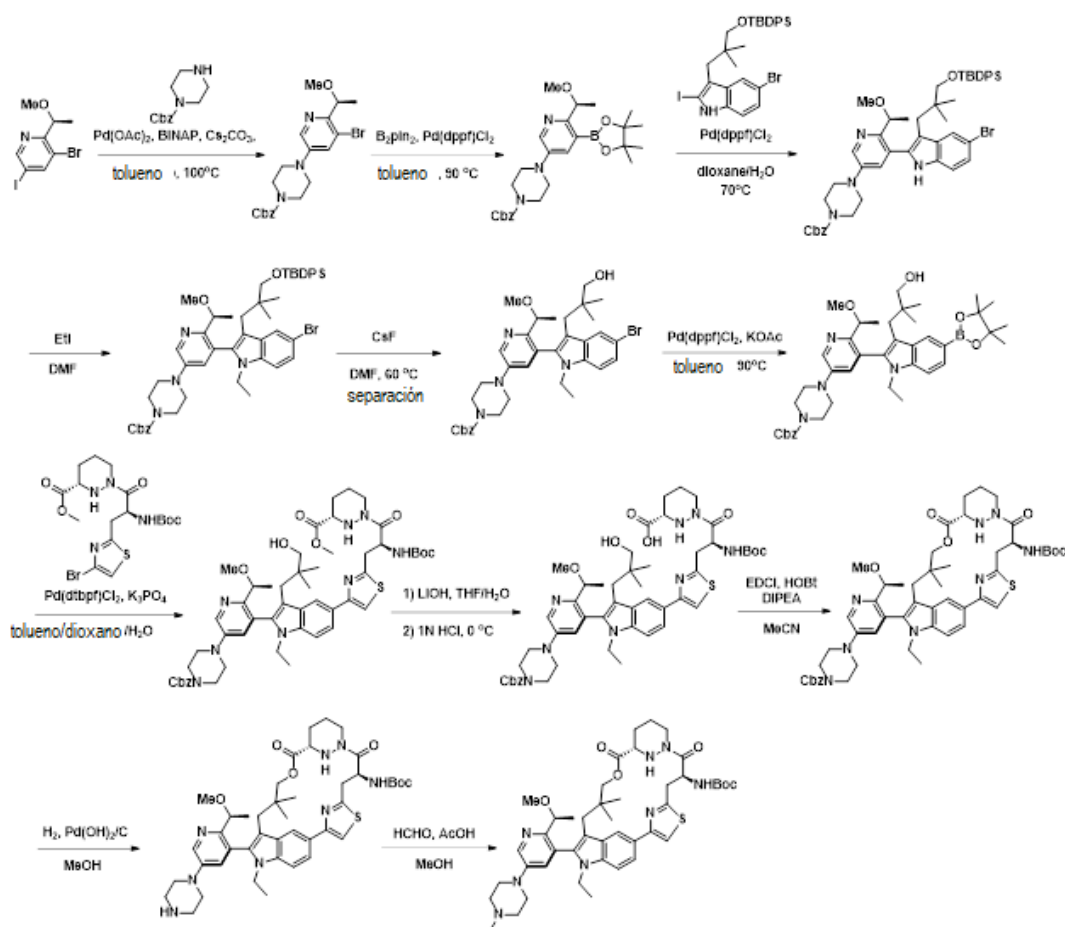
A una solución de bencil ((2²S,6³S,4S)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato (400 mg, 0,5 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió Pd/C (200 mg) y acetato de amonio (834 mg, 16 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H₂ y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se redisolvió en DCM (20 mL) y se lavó con H₂O (5 mL x 2), luego se concentró a presión reducida para obtener el producto (320 mg, 97% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₃₅H₄₈N₆O₅ 632,4; experimental: 633,3.

20

25

Intermedio 7: Síntesis de *ter*-butil ((6³S,4S,Z)-11-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato

30



Etapas 1: Síntesis de ácido (S)-(5-bromo-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)borónico

- 5 A una solución agitada de (S)-3-bromo-2-(1-metoxietil)piridina (80,0 g, 370,24 mmol) y bis(pinacolato)diboro (141,03 g, 555,3 mmol) en THF (320 mL) se le agregó dtbpy (14,91 g, 55,5 mmol) y dímico de cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio(I) en atmósfera de argón (7,46 g, 11,1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 75 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (200 mL) y se ajustó hasta pH 10 con una solución de Na₂CO₃ (40 g) y NaOH (10 g) en H₂O (600 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (800 mL) y luego la fase acuosa se acidificó hasta pH 6 con HCl (6 N) para precipitar el producto deseado (50 g, 52% de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₈H₁₁BBrNO₃: 260,01; experimental: 260,0.
- 10

Etapas 2: Síntesis de (S)-3-bromo-5-yodo-2-(1-metoxietil)piridina

A una solución agitada de ácido (S)-(5-bromo-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)borónico (23,0 g, 88,5 mmol) en MeCN (230 mL) a temperatura ambiente se le agregó NIS (49,78 g, 221,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (2,1 L) y se lavó con Na₂S₂O₃ (3 x 500 mL). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (20 g, 66% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₈H₉BrINO: 341,90; experimental: 341,7.

10 *Etapa 3: Síntesis de bencil (S)-4-(5-bromo-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato*

En un matraz de base redonda de 3 bocas de 3 litros purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón, se colocó 3-bromo-5-yodo-2-[(1S)-1-metoxietil]piridina (147 g, 429,8 mmol) bencil piperazin-1-carboxilato (94,69 g, 429,8 mmol), Pd(OAc)₂ (4,83 g, 21,4 mmol), BINAP (5,35 g, 8,6 mmol), Cs₂CO₃ (350,14 g, 1074,6 mmol), tolueno (1 L). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50% EtOAc/hexanos) para obtener el producto (135 g, 65% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₂₀H₂₄BrN₃O₃ 433,1; experimental: 434,1.

20

Etapa 4: Síntesis de bencil (S)-4-(6-(1-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato

En un matraz de base redonda de 3 bocas de 3 litros purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón, se colocó bencil 4-[5-bromo-6-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]piperazin-1-carboxilato (135 g, 310,8 mmol), bis(pinacolato)diboro (86,82 g, 341,9 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (22,74 g, 31,0 mmol), KOAc (76,26 g, 777,5 mmol), tolueno (1 L). La solución resultante se agitó durante 2 días a 90 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de alúmina neutra (30% EtOAc/hexano) para obtener el producto (167 g, crudo) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₂₆H₃₆BN₃O₅ 481,3; experimental: 482,1.

30

*Etapa 5: Síntesis de bencil (S)-4-(5-(5-bromo-3-(3-((*ter*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato*

En un matraz de base redonda de 3 bocas de 3 litros purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón, se colocó (S)-4-(6-(1-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato (167 g, 346,9 mmol), 5-bromo-3-[3-((*ter*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil]-2-yodo-1*H*-indol (224,27 g, 346,9 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (25,38 g, 34,6 mmol), dioxano (600 mL), H₂O (200 mL), K₃PO₄ (184,09 g, 867,2 mmol), tolueno (200 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 70 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50% EtOAc/hexano) para obtener el producto (146 g, 48% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₉H₅₇BrN₄O₄Si 872,3; experimental: 873,3.

Etapas 6: Síntesis de bencil (S)-4-(5-(5-bromo-3-(3-((*ter*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-etil-1*H*-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato

A una mezcla agitada de bencil (S)-4-(5-(5-bromo-3-(3-((*ter*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato (146 g, 167,0 mmol) y Cs₂CO₃ (163,28 g, 501,1 mmol) en DMF (1200 mL) se añadió yoduro de etilo (52,11 g, 334,0 mmol) en porciones a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción final se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (1 L) y se lavó con salmuera (3 x 1,5L). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto (143 g, crudo) en forma de un sólido que se usó directamente para la siguiente etapa sin ulterior purificación. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₁H₆₁BrN₄O₄Si 900,4; experimental: 901,4.

Etapas 7: Síntesis de bencil (S)-4-(5-(5-bromo-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato

A una mezcla agitada de bencil (S)-4-(5-(5-bromo-3-(3-((*ter*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-etil-1*H*-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato (143 g, 158,5 mmol) en DMF (1250 mL) se añadió CsF (72,24 g, 475,5 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 días bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (1 L) y se lavó con salmuera (3 x 1L). A continuación, la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30% EtOAc/éter de petróleo) para obtener dos atropisómeros **A** (38 g, 36% de rendimiento) y **B** (34 g, 34% de rendimiento) ambos en forma de sólidos.

LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{35}H_{43}BrN_4O_4$ 663,2; experimental: 662,2.

Etapa 8: Síntesis de bencil (S)-4-(5-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato

5

En un matraz de base redonda de 3 bocas de 500 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó bencil (S)-4-(5-(5-bromo-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato (14 g, 21,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,89 g, 23,21 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,54 g, 2,1 mmol), KOAc (5,18 g, 52,7 mmol), tolueno (150 mL). La solución resultante se agitó durante 5 h a 90 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30% EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto (12 g, 76% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{41}H_{55}BN_4O_6$ 710,4; experimental: 711,3.

10

15

Etapa 9: Síntesis de metil (S)-1-((S)-3-(4-(2-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-il)tiazol-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

20

En un matraz de base redonda de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón, se colocó bencil (S)-4-(5-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato (10,8 g, 15,2 mmol), metil (3S)-1-[(2S)-3-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanoil]-1,2-diazinan-3-carboxilato (7,98 g, 16,7 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (0,99 g, 1,52 mmol), K₃PO₄ (8,06 g, 37,9 mmol), tolueno (60 mL), dioxano (20 mL), H₂O (20 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a 70 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% EtOAc/hexano). El solvente se eliminó a presión reducida para dar el producto (8 g, 51% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{52}H_{68}N_8O_9S$ 980,5; experimental: 980,9.

25

30

Etapa 10: Síntesis de ácido (S)-1-((S)-3-(4-(2-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-il)tiazol-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico

A una mezcla agitada de metil (S)-1-((S)-3-(4-(2-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-il)tiazol-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (12 g, 12,23 mmol) en THF (100 mL)/H₂O (100 mL) se añadió LiOH (2,45 g, 61,1 mmol) bajo una atmósfera de N₂ y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. THF se eliminó a presión reducida. El pH de la fase acuosa se acidificó hasta 5 con 1N HCl a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 mL). La fase orgánica se concentró a presión reducida para dar el producto (10 g, 85% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₁H₆₆N₈O₉S 966,5; experimental: 967,0.

10 *Etapa 11:* Síntesis de bencil 4-(5-((6³S,4S,Z)-4-((ter-butoxicarbonil)amino)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloudenecafan-1²-il)-6-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato

En un matraz de base redonda de 3 litros purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ácido (S)-1-((S)-3-(4-(2-(5-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-il)tiazol-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (18 g, 18,61 mmol), MeCN (1,8 L), DIPEA (96,21 g, 744,4 mmol), EDCI (107,03 g, 558,3 mmol) y HOBT (25,15 g, 186,1 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró a presión reducida. La solución resultante se diluyó con DCM (1 L) y se lavó con 1M HCl (3 x 1 L,) y H₂O (3 x 1 L). A continuación, la capa orgánica se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50% EtOAc/hexano) para obtener el producto (10,4 g, 55% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₁H₆₄N₈O₈S 948,5; experimental: 949,3.

25 *Etapa 12:* Síntesis de ter-butil ((6³S,4S,Z)-11-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloudenecafan-4-il)carbamato

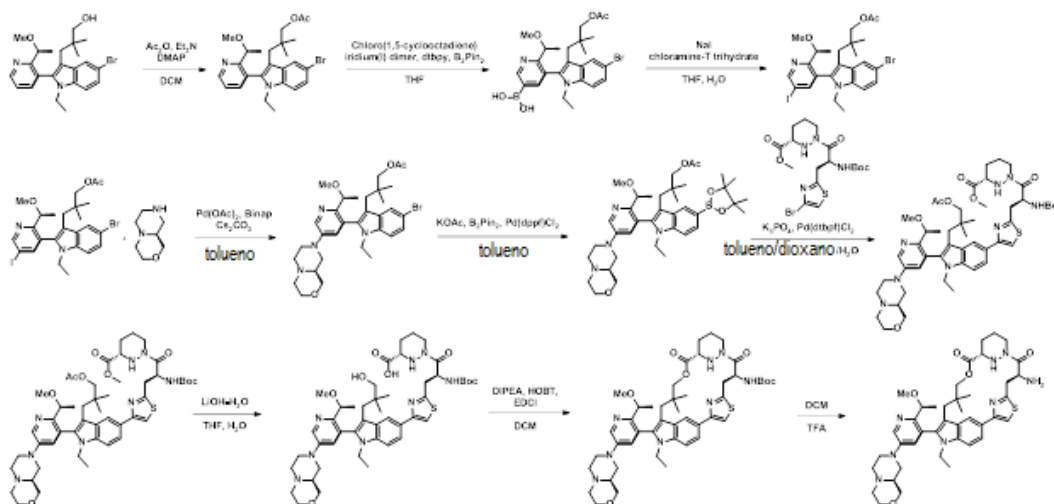
En un matraz de base redonda de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó bencil 4-(5-((6³S,4S,Z)-4-((ter-butoxicarbonil)amino)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloudenecafan-1²-il)-6-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato (10,40 g, 10,9 mmol), Pd(OH)₂/C (5 g, 46,9 mmol), MeOH (100 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H₂ 2 atm. Los sólidos se filtraron y la torta filtrante se lavó con MeOH (3 x 100 mL). Las

fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el producto (8,5 g, 90% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{43}H_{58}N_8O_6S$ 814,4; experimental: 815,3.

- 5 **Etapa 13:** Síntesis de *ter*-butil ((6³S,4S,Z)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato

- 10 En un matraz de base redonda de 1000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó *ter*-butil ((6³S,4S,Z)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato (8,5 g, 10,4 mmol), MeOH (100 mL), AcOH (1,88 g, 31,2 mmol). La solución se agitó durante 15 min y luego HCHO (1,88 g, 23,15 mmol, solución acuosa al 37%) y NaBH₃CN (788 mg, 12,5 mmol) se añadieron a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó
- 15 durante 3 h. La mezcla luego se neutralizó con H₂O (100 mL) y se concentraron a presión reducida para eliminar el MeOH. La solución resultante se diluyó con DCM (300 mL) y se lavó con H₂O (3 x 100 mL). La solución se concentró a presión reducida para obtener el producto (8,2 g, 90% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{44}H_{60}N_8O_6S$ 828,4; experimental: 829,3.

- 20 **Intermedio 8:** Síntesis de (6³S,4S,Z)-4-amino-1¹-etil-1²-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-5,7-diona



Etapa 1: Síntesis de (S)-3-(5-bromo-1-etil-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato

5

A una solución agitada de (S)-3-(5-bromo-1-etil-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (100 g, 224,517 mmol) y Et₃N (45,44 g, 449,034 mmol) en DCM (1 L) se añadió DMAP (2,74 g, 22,452 mmol) y Ac₂O (27,50 g, 269,420 mmol) en porciones a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida luego se diluyó con EtOAc (1000 mL). La mezcla resultante se lavó con 1M HCl (500 mL) luego se lavó con NaHCO₃ sat. (500 mL) y salmuera (500 mL) se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por trituración con éter de petróleo (500 mL) para obtener el producto (93,3 g, 85% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₂₅H₃₁BrN₂O₃: 487,16; experimental: 489,2

15

Etapa 2: Síntesis de ácido (S)-(5-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-5-bromo-1-etil-1H-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)borónico

20

A una solución agitada de (S)-3-(5-bromo-1-etil-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (93,3 g, 191,409 mmol) y B₂PIN₂ (72,91 g, 287,113 mmol) en THF (370 mL) se añadió dtbpi (7,71 g, 28,711 mmol) y cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio(I) dímero (6,43 g, 9,570 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 75 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para obtener el producto (190

g, crudo) en forma de un aceite. LCMS(ESI) m/z [M + H]; calculado para $C_{25}H_{32}BrN_2O_5$: 531,17; experimental: 533,3

Etapas 3: Síntesis de (S)-3-(5-bromo-1-etil-2-(5-yodo-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato

A una solución agitada de ácido (S)-5-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-5-bromo-1-etil-1H-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)borónico (110 g, 207,059 mmol) y cloramina-T trihidrato (349,96 g, 1242,354 mmol) en THF (550 mL) se añadió una solución de NaI (186,22 g, 1242,354 mmol) en H_2O (225 mL) en porciones a 0 °C bajo una atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 50 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se concentró a presión reducida luego se lavó con $CHCl_3$ (500 mL). La mezcla resultante se filtró, la torta filtrante se lavó con $CHCl_3$ (3 x 250 mL). El filtrado se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2S_2O_3$ (500 mL), se lavaron con salmuera (2 x 200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, (18% EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto (24 g, 18% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS(ESI) m/z [M + H]; calculado para $C_{25}H_{30}BrIN_2O_3$: 613,06; experimental: 614,7

Etapas 4: Síntesis de 3-(5-bromo-1-etil-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato

A una solución agitada de 3-(5-bromo-1-etil-2-{5-yodo-2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (9 g, 14,674 mmol), (S)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (2,469 g, 17,609 mmol), Cs_2CO_3 (11,953 g, 36,685 mmol,) y BINAP (456,9 mg, 0,734 mmol) en tolueno (63 mL) se añadió $Pd(OAc)_2$ (329,44 mg, 1,467 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 6 h a 100 °C. Después de filtrar, la torta filtrante se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (8% MeOH/DCM) para obtener el producto (6,9 g, 75% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{32}H_{43}BrN_4O_4$: 627,25; experimental: 627,4.

Etapas 5: Síntesis de 3-(1-etil-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato

A una solución agitada de 3-(5-bromo-1-etil-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (3,2 g, 5,115 mmol), KOAc (1,51 g, 15,345 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2,60 g, 10,230 mmol) en tolueno (48 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (0,37 g, 0,512 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a 90 °C. La mezcla resultante se filtró, la torta filtrante se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (8% MeOH/DCM) para obtener el producto (3,0 g, 88% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₃₈H₅₅N₄O₆: 675,43; experimental: 675,1

10

Etapas 6: Síntesis de metil (S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)tiazol-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

15 A una mezcla agitada de 3-(1-etil-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (5 g, 7,433 mmol) y K₃PO₄ (4,26 g, 20,067 mmol) en tolueno (54 mL) se añadieron dioxano (17,82 mL, 210,307 mmol) y H₂O (17,82 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 70 °C. La mezcla resultante se filtró, la torta filtrante se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (8% MeOH/DCM) para obtener el producto (4,6 g, 66% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₉H₆₈N₈O₉S: 945,49; experimental: 945,7

25

Etapas 7: Síntesis de ácido (S)-1-((S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(1-etil-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-il)tiazol-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico

30 A una solución agitada de metil (S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)tiazol-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (6 g, 6,361 mmol) en THF (43 mL) se añadió LiOH•H₂O (573,92 mg, 13,677 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó hasta pH 6 con HCl (ac.). La mezcla resultante se

extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto (4 g, crudo) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₅H₆₀N₈O₉S : 889,43; experimental: 889,7

5

Etapas 8: Síntesis de *ter*-butil ((6³S,4S,Z)-1¹-etil-1²-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato

- 10 A una solución agitada de ácido (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(1-etil-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)tiazol-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (4 g, 4,51 mmol), HOBt (6,09 g, 45,09 mmol) y DIPEA (23,31 g, 180,36 mmol) en DCM (200 mL) se añadió EDCI (25,93 g, 135,27 mmol) en DCM (200 mL) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante
- 15 se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, luego se concentró a presión reducida. La reacción se neutralizó con H₂O a 0 °C y se extrajo con EtOAc (500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (8% MeOH/DCM) para obtener el producto (2,0 g, 52% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₆H₆₂N₈O₇S: 870,4; experimental: 871,8
- 20

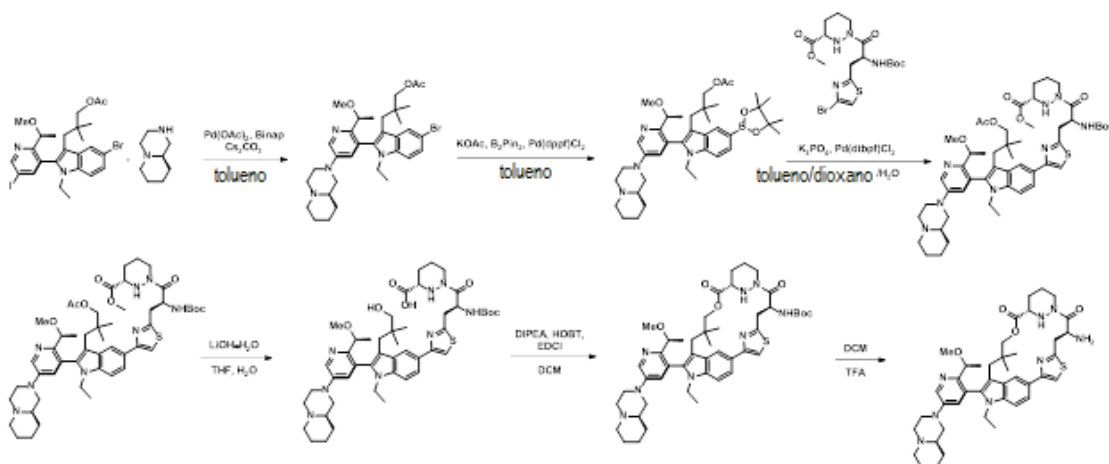
Etapas 9: Síntesis de (6³S,4S,Z)-4-amino-1¹-etil-1²-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-5,7-diona

25

- A una solución agitada de *ter*-butil ((6³S,4S,Z)-1¹-etil-1²-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato (316 mg, 0,345 mmol) en DCM (3 mL) se añadió TFA (1 mL) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se alcalinizó a pH 8 con NaHCO₃ sat. ac. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 40 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla de producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin ulterior purificación. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₁H₅₄N₈O₅S: 771,4; experimental: 771,6
- 30

Intermedio 9: Síntesis de (6³S,4S,Z)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloudenecafan-5,7-diona

5



Etapa 1: Síntesis de 3-(5-bromo-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato

10

A una solución agitada de 3-(5-bromo-1-etil-2-{5-yodo-2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (9 g, 14,674 mmol), (R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina (2,469 g, 17,609 mmol), Cs₂CO₃ (11,9523 g, 36,685 mmol) y BINAP (456,85 mg, 0,734 mmol) en tolueno (63 mL) se añadió Pd(OAc)₂ (329,44 mg, 1,467 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 6 h a 100 °C luego la mezcla se filtró, la torta filtrante se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (8% MeOH/DCM) para obtener el producto (6 g, 65% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₃₃H₄₅BrN₄O₃: 625,28; experimental: 627,4.

15

20

Etapa 2: Síntesis de 3-(1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato

A una solución agitada de 3-(5-bromo-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (3,2 g, 5,115 mmol), KOAc (1,51 g, 15,345 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-

25

dioxaborolano (2,60 g, 10,230 mmol) en tolueno (48 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (0,37 g, 0,512 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a 90 °C. La mezcla resultante se filtró, la torta filtrante se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por prep-TLC (8% MeOH/DCM) para obtener el producto (3,1 g, 81% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₃₉H₅₇BN₄O₅: 673,45; experimental: 673,4

Etapa 3: Síntesis para metil (S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)tiazol-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

A una mezcla agitada de 3-(1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (5 g, 7,433 mmol), metil (S)-1-((S)-3-(4-bromotiazol-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (3,89 g, 8,176 mmol) y K₃PO₄ (4,26 g, 20,067 mmol) en tolueno (54 mL), dioxano (18 mL) y H₂O (18 mL) se añadió Pd(dtbpf)Cl₂ (969 mg, 1,486 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 70 °C. La mezcla se filtró, la torta filtrante se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (8% MeOH/DCM) para obtener el producto (6,8 g, 83% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₀H₇₀N₈O₈S: 943,51; experimental: 943,4

Etapa 4: Síntesis de (S)-1-((S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)tiazol-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico

A una solución agitada de metil (S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)tiazol-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (6 g, 6,361 mmol) en THF (43 mL) se añadió LiOH•H₂O (573,92 mg, 13,677 mmol) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó hasta pH 6 con HCl (ac.). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas

se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto (4 g, crudo) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₇H₆₆N₈O₇S: 887,49; experimental: 887,6

- 5 *Etapa 5:* Síntesis de *ter*-butil ((6³S,4S,Z)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato

10 A una solución agitada de (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)tiazol-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (4 g, 4,509 mmol), HOBt (6,09 g, 45,090 mmol) y DIPEA (23,31 g, 180,360 mmol) en DCM (200 mL) se añadió EDCI (25,93 g, 135,270 mmol) en DCM (200 mL) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se neutralizó con H₂O a 0 °C y se extrajo con EtOAc (500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (8% MeOH/DCM) para obtener el producto (2,0 g, 49% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₇H₆₄N₈O₆S: 869,47; experimental: 869,8

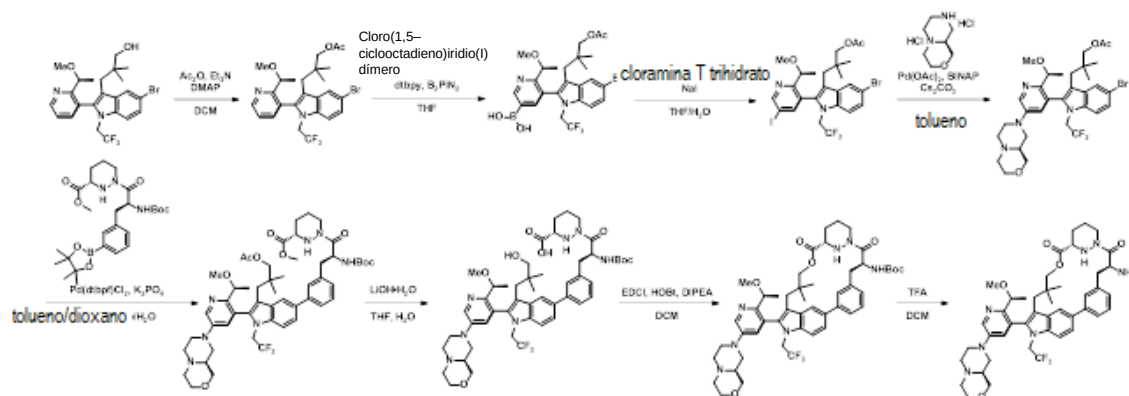
20

Etapa 6: Síntesis de (6³S,4S,Z)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-5,7-diona

25 A una solución agitada de *ter*-butil ((6³S,4S,Z)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato (900 mg, 1,035 mmol) en DCM (9 mL) se añadió TFA (3 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se alcalinizó a pH=8 con NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto (800 mg), que se usó en la siguiente etapa directamente sin ulterior purificación. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₂H₅₆N₈O₄S: 769,42; experimental: 769,5

30

Intermedio 10: Síntesis de (6³S,4S)-4-amino-1²-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicoundecafan-5,7-diona



5

Etap 1: Síntesis de (S)-3-(5-bromo-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato

- 10 A una solución agitada de (S)-3-(5-bromo-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (60 g, 0,12 mol) y Et₃N (24,33 g, 0,24 mol) en DCM (600 mL) se añadieron DMAP (1,46 g, 0,012 mol) y anhídrido acético (14,7 g, 144 mmol) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se lavó con de HCl (500 mL). La mezcla resultante se lavó con de NaHCO₃ sat. ac. (500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto (59,6 g, 92% de rendimiento) en forma de un aceite. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₂₅H₂₈BrF₃N₂O₃: 541,13; experimental: 543,2

- 20 **Etap 2: Síntesis de ácido (S)-(5-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-5-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)borónico**

- A una mezcla agitada de (S)-3-(5-bromo-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (55,1 g, 101,771 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (38,77 g, 152,656 mmol) en THF (40 mL) se añadieron dtbpi (4,10 g, 15,266 mmol) y Cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio(I) dímero (3,42 g, 5,089 mmol) en porciones a

25

temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a 75 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para obtener el producto (102,4 g, crudo) en forma de un aceite. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{25}H_{29}BrF_3N_2O_5$: 585,14; experimental: 585,2

5 *Etapas 3: Síntesis de (S)-3-(5-bromo-2-(5-yodo-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato*

A una solución agitada de ácido (S)-5-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-5-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)borónico (51,2 g, 87,487 mmol) y cloro[(4-metilbencen)sulfonil]azanida de sodio (197 g, 699,896 mmol) en THF (258 mL) se añadió NaI (104,91 g, 699,896 mmol) en H₂O (129 mL) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 55 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se extrajo con CH₃Cl (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto (15,3 g, 26% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{32}H_{40}BrF_3N_4O_4$: 666,0; experimental: 667,3

20 *Etapas 4: Síntesis de metil (S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-5-il)fenil)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato*

A una mezcla agitada de (S)-3-(5-bromo-2-(5-yodo-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (2,70 g, 4,046 mmol) y (S)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina diclorhidrato (1,044 g, 4,855 mmol) en tolueno (18,9 mL) se añadió Cs₂CO₃ (5932,38 mg, 18,207 mmol) y BINAP (125,97 mg, 0,202 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. A la mezcla anterior se añadió Pd(OAc)₂ (90,84 mg, 0,405 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó durante 16 h más a 90 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente luego se filtró, la torta filtrante se lavó con EtOAc (2 x 20 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% MeOH/DCM) para obtener el producto (2,3 g, 83% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{32}H_{40}BrF_3N_4O_4$: 681,23; experimental: 681,4

Etapas 5: Síntesis de metil (S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(5-((S)-

hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)fenil)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

A un recipiente de base redonda de 3 bocas de 250 ml se añadió metil (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(5-((*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)fenil)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (2,33 g, 4,512 mmol) y K₃PO₄ (1,59 g, 7,490 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de aire. A una mezcla agitada de H₂O (8,20 mL) y dioxano (8,20 mL) en tolueno se añadió Pd(dtbpf)Cl₂ (0,29 g, 0,451 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 65 °C. La mezcla resultante se filtró, la torta filtrante se lavó con EtOAc (2 x 100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (3→4% MeOH/DCM) para obtener el producto (2,7 g, 90% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₂H₆₈F₃N₇O₉: 991,5; experimental: 992,7

*Etap*a 6: Síntesis de ácido (*S*)-1-((*S*)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(2-(5-((*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico

A un recipiente de base redonda de 3 bocas de 100 ml se añadieron metil (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(5-((*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)fenil)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (3 g, 3,024 mmol) y THF (30 mL) a temperatura ambiente. Seguido por LiOH (0,30 g, 12,701 mmol) en H₂O (12,7 mL) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó hasta pH 5 con 1N HCl. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto (2,7 g, crudo) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₉H₆₄F₃N₇O₈: 936,48; experimental: 936,7

*Etap*a 7: Síntesis de *ter*-butil ((6³S,4*S*)-12-(5-((*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-

hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloudecafan-4-il)carbamato

A un recipiente de base redonda de 3 bocas de 2 litros se añadieron ácido (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (3,12 g, 3,333 mmol) y DCM (624 mL) a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se añadió DIPEA (17,23 g, 133,320 mmol) y HOBt (4,50 g, 33,330 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min más. A la mezcla anterior se añadió EDCI (19,17 g, 99,990 mmol) en porciones durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La reacción se neutralizó con H₂O a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (3→4% MeOH/DCM) para obtener el producto (3 g, 98% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₉H₆₂F₃N₇O₇: 918,47; experimental: 918,8

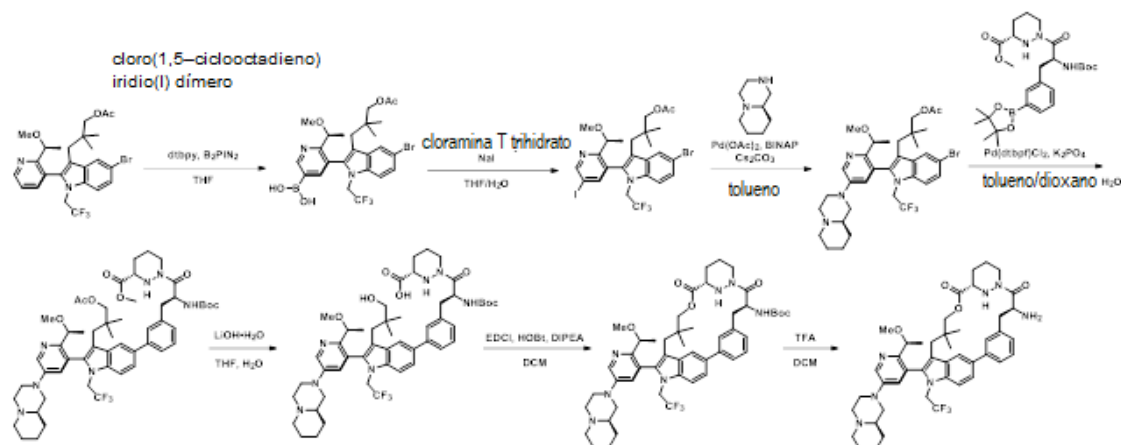
Etapa 8: Síntesis de (6³S,4*S*)-4-amino-1²-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloudecafan-5,7-diona

20

A una solución agitada de *ter*-butil ((6³S,4*S*)-12-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloudecafan-4-il)carbamato (930 mg, 1,013 mmol) en DCM (15 mL) se añadió TFA (5 mL, 67,315 mmol) disuelto en DCM (5 mL) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. El residuo se alcalinizó a pH 8 con NaHCO₃ sat. ac. La mezcla resultante se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto (880 mg, crudo) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₄H₅₄F₃N₇O₅: 818,42; experimental: 818,6

30

Intermedio 11: Síntesis de (6³S,4*S*)-4-amino-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((*R*)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloudecafan-5,7-diona



Etapa 1: Síntesis de ácido (S)–(5–(3–(3–acetoxi–2,2–dimetilpropil)–5–bromo–1–(2,2,2–trifluoroetil)–1*H*–indol–2–il)–6–(1–metoxietil)piridin–3–il)borónico

5

A un recipiente de base redonda de 3 bocas de 100 ml se añadieron 3–(5–bromo–2–{2–[(1*S*)–1–metoxietil]piridin–3–il}–1–(2,2,2–trifluoroetil)indol–3–il)–2,2–dimetilpropil acetato (10 g, 18,470 mmol), 4,4,5,5–tetrametil–2–(tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1,3,2–dioxaborolano (8,44 g, 33,25 mmol) y dtbpi (0,89 g, 3,325 mmol) a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se añadió cloro(1,5–ciclooctadieno)iridio(I) dímero (0,74 g, 1,108 mmol) y THF (40 mL). La mezcla resultante se agitó durante 16 h más a 80 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin ulterior purificación. LCMS (ESI) m/z $[M + H]$ calculado para $C_{25}H_{29}BBBrF_3N_2O_5$: 585,14; experimental: 585,0

Etapa 2: Síntesis de (S)–3–(5–bromo–2–(5–yodo–2–(1–metoxietil)piridin–3–il)–1–(2,2,2–trifluoroetil)–1*H*–indol–3–il)–2,2–dimetilpropil acetato

A una solución agitada de ácido (S)–(5–(3–(3–acetoxi–2,2–dimetilpropil)–5–bromo–1–(2,2,2–trifluoroetil)–1*H*–indol–2–il)–6–(1–metoxietil)piridin–3–il)borónico (17,9 g, 30,586 mmol) en THF (89,5 mL,) se añadieron cloro[(4–metilbencen)sulfonil]azanida de sodio (68,93 g, 244,688 mmol) y NaI (36,68 g, 244,688 mmol) en H_2O (44,75 mL) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 20 min más a temperatura ambiente, luego se calentó hasta 50 °C durante 16 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se lavó con $CHCl_3$ (300 mL). Después de filtrar, la torta filtrante se lavó con $CHCl_3$ (3 x 100 mL). El filtrado se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2S_2O_3$ (300 mL) y salmuera (2 x 150 mL), se secaron

sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (16% EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto (6,6 g, 32% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₂₅H₂₇BrF₃IN₂O₃: 667,03; experimental: 668,7

5

Etapas 3: Síntesis de 3-(5-bromo-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato

A una mezcla agitada de (S)-3-(5-bromo-2-(5-yodo-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (1,4 g, 2,098 mmol) y (R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina (353,04 mg, 2,518 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió Cs₂CO₃ (3076,05 mg, 9,441 mmol), BINAP (65,32 mg, 0,105 mmol) y Pd(OAc)₂ (47,10 mg, 0,210 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90 °C bajo una atmósfera de argón. La reacción se neutralizó con H₂O (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% MeOH/DCM) para obtener el producto (1 g, 49% de rendimiento) en forma de un aceite. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₃₃H₄₂BrF₃N₄O₃: 679,25; experimental: 679,5

Etapas 4: Síntesis de metil (S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-5-il)fenil)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

A una mezcla agitada de 3-(5-bromo-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (1 g, 1,471 mmol) y metil (S)-1-((S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (913,62 mg, 1,765 mmol) en tolueno (9 mL) se añadieron dioxano (6 mL), H₂O (3 mL), K₃PO₄ (780,82 mg, 3,678 mmol) y Pd(dtbpf)Cl₂ (95,90 mg, 0,147 mmol), la mezcla resultante se agitó durante 2 h a 70 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se alcalinizó a pH 8 con NaHCO₃ sat. ac. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto (1,2 g, 74% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₃H₇₀F₃N₇O₈: 990,53; experimental: 990,8

Etapas 5: Síntesis de ácido (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((*R*)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico

5

A una mezcla agitada de metil (S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((*R*)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)fenil)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (1,2 g, 1,212 mmol) y LiOH (252 mg, 10,523 mmol) en THF (6 mL) se añadió H₂O (6 mL) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 0 °C. La mezcla se acidificó hasta pH 7 con 1 N HCl (ac.). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto (1,2 g, 84% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₀H₆₆F₃N₇O₇: 934,51; experimental: 935,0

15

Etapas 6: Síntesis de *ter*-butil ((6³S,4S)-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((*R*)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicoundecafan-4-il)carbamato

A una mezcla agitada de ácido (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((*R*)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (1,2 g, 1,285 mmol) y DIPEA (7,83 mL, 44,975 mmol) en DCM (100 mL) se añadieron HOBt (0,87 g, 6,425 mmol) y EDCI•HCl (5,58 g, 35,980 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 0 °C. La mezcla se diluyó con DCM (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% MeOH/DCM) para obtener el producto (850 mg, 65% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₀H₆₄F₃N₇O₆: 916,49; experimental: 917,0

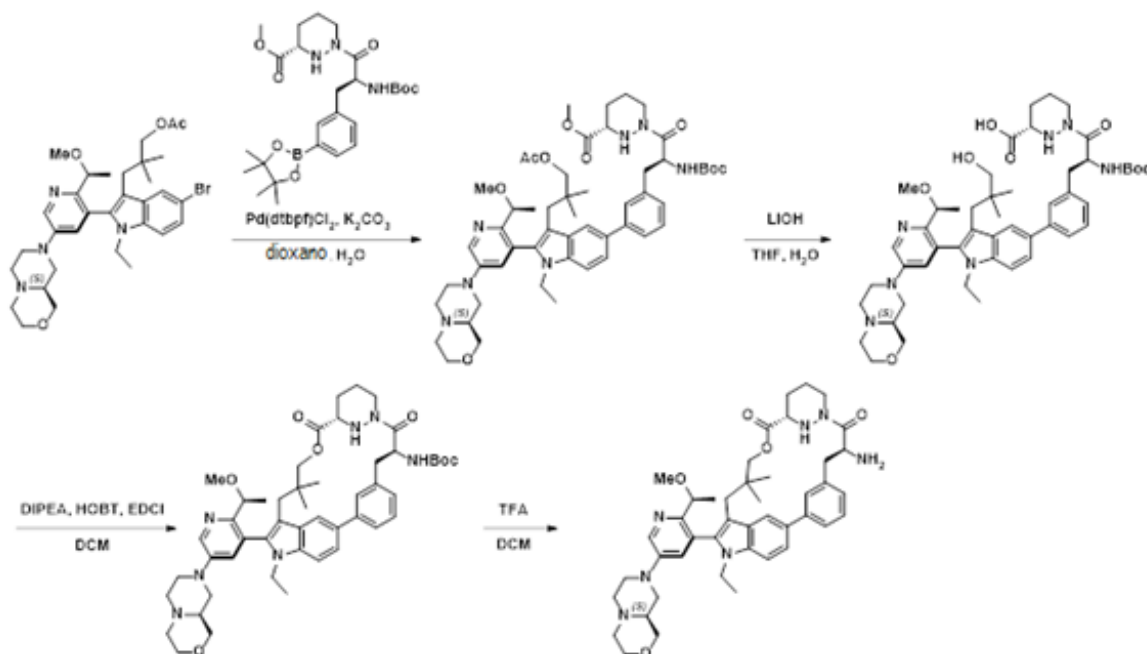
30

Etapas 7: Síntesis de (6³S,4S)-4-amino-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((*R*)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicoundecafan-5,7-diona

A una mezcla agitada *ter*-butil ((6³S,4S)-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-
a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-
1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicoundecafan-4-il)carbamato (1000 mg,
1,092 mmol) en DCM (4 mL) se añadió TFA (4 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a
0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo
se alcalinizó a pH 8 con NaHCO₃ sat. ac. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las capas
orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a
presión reducida para obtener el producto (800 mg, 80% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS
(ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₅H₅₆F₃N₇O₄: 816,44 experimental: 816,6

10

**Intermedio 12: Síntesis de (6³S,4S)-4-amino-1¹-etil-1²-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-
c][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-
hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicoundecafan-5,7-diona**



15

Etapas 1: Síntesis de metil (S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(5-((S)-
hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)fenil)-2-
((*ter*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

20

En un matraz de base redonda de 3 bocas de 500 ml se añadieron 3-(5-bromo-1-etil-2-(5-((S)-

hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (14,2 g, 22,625 mmol), metil (*S*)-1-((*S*)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (17,56 g, 33,938 mmol), H₂O (30 mL,) en dioxano (150 mL), Pd(dtbpf)Cl₂ (1,47 g, 2,263 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 65 °C y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró, la torta filtrante se lavó con EtOAc (2 x 200 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y luego se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 250 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (3→4% MeOH/DCM) para obtener el producto (17,2 g, 81% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₂H₇₁N₇O₉: 938,54; experimental: 938,8

Etapas 2: Síntesis de ácido (*S*)-1-((*S*)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(1-etil-2-(5-((*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico

A un recipiente de base redonda de 3 bocas de 250 ml se añadieron metil (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(5-((*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)fenil)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (17,2 g, 18,33 mmol) y THF (175 mL) a temperatura ambiente. A una mezcla agitada de LiOH (1,88 g, 78,343 mmol) en H₂O (78,34 mL, 4348,526 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó hasta pH 5 con 1N HCl. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla cruda (17 g, crudo) en forma de un sólido se usó en la siguiente etapa directamente sin ulterior purificación. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₉H₆₇N₇O₈: 882,51; experimental: 882,8.

Etapas 3: Síntesis de *ter*-butil ((6³*S*,4*S*)-1¹-etil-1²-(5-((*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-11*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloudenecafan-4-il)carbamato

En un matraz de base redonda de 3 bocas de 5 litros se añadieron ácido (*S*)-1-((*S*)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(1-etil-2-(5-((*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((*S*)-

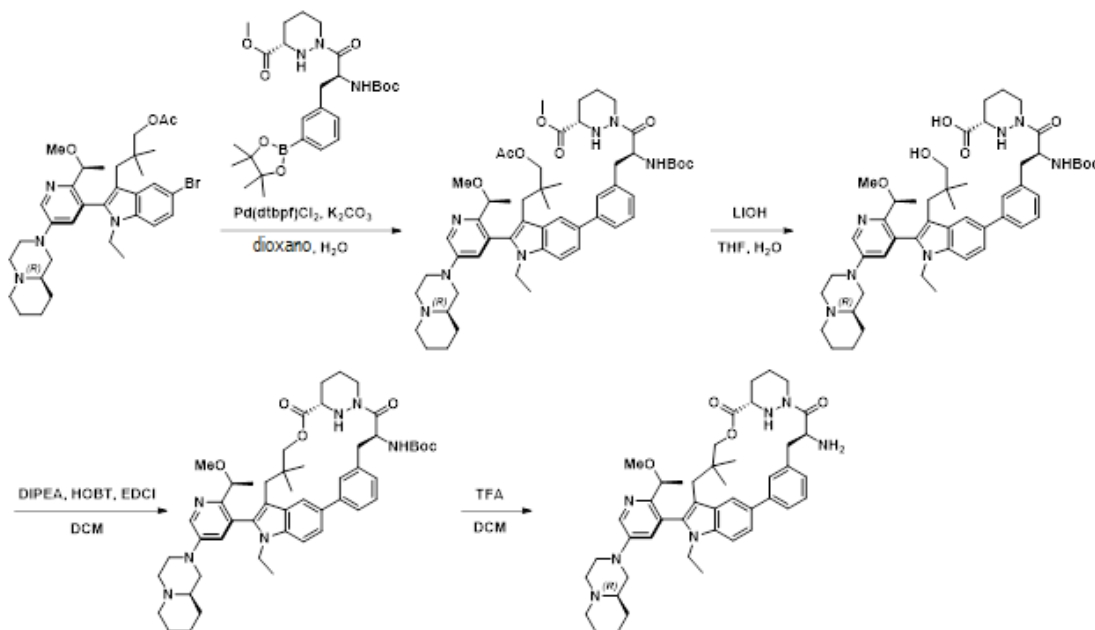
1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-

il)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (16,8 g, 19,045 mmol) y DCM (2,52 L) a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se añadió DIPEA (98,46 g, 761,800 mmol) y HOBt (25,73 g, 190,450 mmol) en porciones 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min más a 0 °C. Seguido por adición de EDCI (109,53 g, 571,350 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, luego se concentró a presión reducida. La reacción se neutralizó con H₂O fría (500 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (3→4% MeOH/DCM) para obtener el producto (13,4 g, 81% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₉H₆₅N₇O₇: 864,50; experimental: 864,8.

Etapas 4: Síntesis de (6³S,4S)-4-amino-1¹-etil-1²-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloudenafan-5,7-diona

En un matraz de base redonda de 100 ml se añadieron *ter*-butil ((6³S,4S)-1¹-etil-1²-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloudenafan-4-il)carbamato (300 mg, 0,347 mmol) y DCM (3 mL), TFA (1,5 mL) se añadió a la solución anterior a 0 °C. Después de 1 h, la mezcla se alcalinizó a pH 9 con NaHCO₃ sat. ac. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto (242 mg, crudo) en forma de un sólido. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin ulterior purificación. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₄H₅₇N₇O₅: 764,45; experimental: 764,4

Intermedio 13: Síntesis de (6³S,4S)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloudenafan-5,7-diona



Etapas 1: Síntesis de metil (S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)fenil)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

A un vial de 40 ml se añadieron 3-(5-bromo-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (2 g, 3,196 mmol), metil (3S)-1-[(2S)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propanoil]-1,2-diazinan-3-carboxilato (1,98 g, 3,836 mmol) y H₂O (5 mL) en dioxano (20 mL) a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se añadió K₂CO₃ (883 mg, 6,392 mmol) y Pd(dtbpf)Cl₂ (208 mg, 0,32 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó durante 4 h más a 65 °C, luego se filtró y la torta filtrante se lavó con EtOAc (2 x 200 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (50% MeOH/DCM) para obtener el producto (2,11 g, 70% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₃H₇₃N₇O₈: 936,56; experimental: 936,7

Etapas 2: Síntesis de ácido (S)-1-((S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1H-

indol-5-il)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico

A un recipiente de base redonda de 3 bocas de 100 ml se añadieron metil (S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)fenil)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (2,1 g, 2,245 mmol) y THF (21 mL) a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se añadió LiOH•H₂O (283 mg, 6,735 mmol) en H₂O (7 mL) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó hasta pH 5 con 1N HCl. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto (1,8 g, crudo). LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₀H₆₉N₇O₇: 880,53; experimental: 880,8

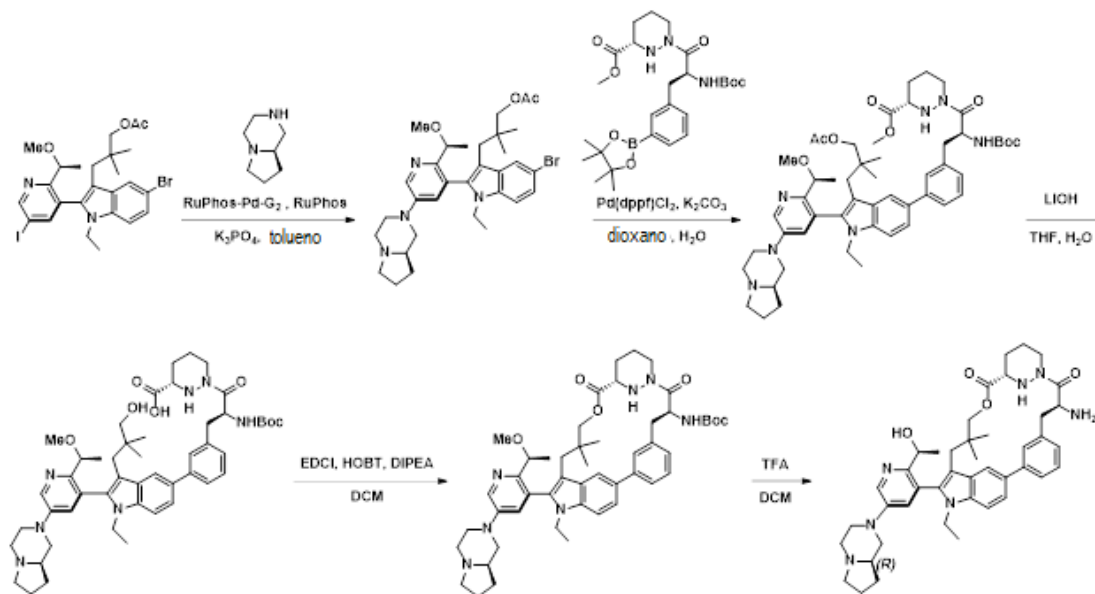
Etapas 3: Síntesis de *ter*-butil ((6³S,4S)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)fenil)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloudenecafan-4-il)carbamato

A un recipiente de base redonda de 3 bocas de 2 litros se añadieron (S)-1-((S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (1,8 g, 2,09 mmol) y DCM (360 mL) a temperatura ambiente seguido por DIPEA (24,28 mL, 139,394 mmol) y HOBt (4,71 g, 34,857 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min más a 0 °C. A la mezcla anterior se añadió EDCI (8,67 g, 37,63 mmol) en porciones durante 5 min a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró a presión reducida. La reacción se neutralizó con H₂O a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 250 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% MeOH/DCM) al producto (623 mg, 34% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₁H₆₈N₆O₆: 861,53; experimental: 862,8

Etapas 4: Síntesis de (6³S,4S)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloudenecafan-5,7-diona

En un matraz de base redonda de 100 ml se añadieron *ter*-butil ((6³S,4S)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((*R*)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)fenil)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloudenafan-4-il)carbamato (350 mg, 0,406 mmol) y DCM (4 mL) a 0 °C. A continuación, TFA (1 mL) se añadió en la mezcla anterior. Después de 1 h, la mezcla se alcalinizó a pH 9 con NaHCO₃ sat. ac. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 5mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto (300 mg, crudo). LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₅H₅₉N₇O₄: 762,47; experimental: 762,3

Intermedio 14: Síntesis de (6³S,4S)-4-amino-1¹-etil-1²-(5-((*R*)-hexahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloudenafan-5,7-diona



Etapas 1: Síntesis de 3-(5-bromo-1-etil-2-(5-((*R*)-hexahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato

A un recipiente de base redonda de 3 bocas de 100 ml se añadieron (S)-3-(5-bromo-1-etil-2-(5-yodo-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (10 g, 16,304 mmol), K₃PO₄ (8,65

g, 40,760 mmol), (*R*)-octahidropirrol[1,2-*a*]pirazina (2,67 g, 21,195 mmol) en tolueno (100 mL) a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se añadió RuPhos-Pd-G2 (2,53 g, 3,261 mmol), RuPhos (2,28 g, 4,891 mmol) en porciones durante 1 min. La mezcla resultante se agitó durante 3 h más a 90 °C. La reacción se neutralizó por adición de H₂O (50 mL) a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 600 mL). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (12% MeOH/DCM) para obtener el producto (7 g, 70% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₃₂H₄₃BrN₄O₃: 611,26; experimental: 611,3

- 10 *Etap*a 2: Síntesis de metil (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(5-((*R*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)fenil)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

A una solución de 3-(5-bromo-1-etil-2-(5-((*R*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (5 g, 8,175 mmol) y metil (3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propanoil]-1,2-diazinan-3-carboxilato (5,07 g, 9,81 mmol) en dioxano (125 mL) y H₂O (25 mL) se añadieron K₂CO₃ (2824 mg, 20,438 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (1196 mg, 1,635 mmol). Después de agitar durante 2 h a 70 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con EtOAc (3 x 100 mL). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (13% MeOH/DCM) para obtener el producto (4 g, 53% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₂H₇₁N₇O₈: 922,54; experimental: 922,6

- 25 *Etap*a 3: Síntesis de ácido (*S*)-1-((*S*)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(1-etil-2-(5-((*R*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico

En un matraz de base redonda de 100 ml se añadieron metil (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(5-((*R*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)fenil)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (3 g, 3,2501 mmol) y THF (30 mL) y LiOH•H₂O (0,55 g, 13,012 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla se acidificó hasta pH 6 con HCl (ac.). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La mezcla resultante se concentró

a presión reducida para obtener el producto (2,96 g, 92% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{49}H_{67}N_7O_7$: 866,52; experimental: 866,6

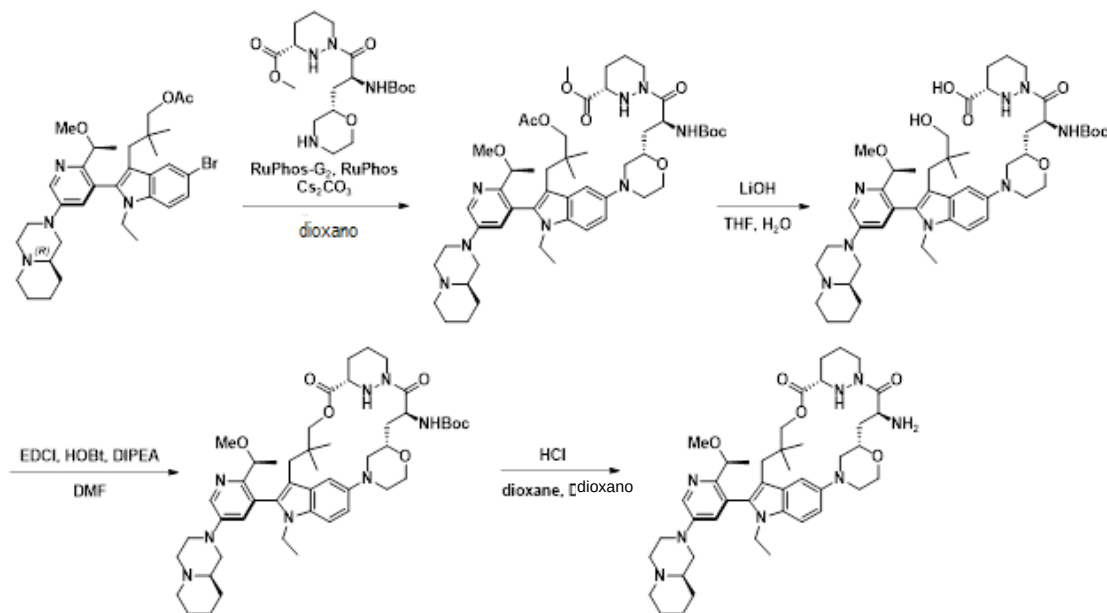
Etapa 4: Síntesis de *ter*-butil ((6³S,4S)-1¹-etil-1²-(5-((*R*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicoundecafan-4-il)carbamato

A un recipiente de base redonda de 500 ml se añadieron ácido (*S*)-1-((*S*)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(1-etil-2-(5-((*R*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (2,9 g, 3,348 mmol), DCM (200 mL) y DIPEA (8,65 g, 66,960 mmol) a 0 °C. A la mezcla anterior se añadió HOBt (2,26 g, 16,740 mmol), EDCI (6,42 g, 33,480 mmol) en porciones durante 5 min a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con H₂O (3 x 200 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% MeOH/DCM) para obtener el producto (1,2 g, 42% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{49}H_{65}N_7O_6$: 848,51; experimental: 847,6

Etapa 5: Síntesis de (6³S,4S)-4-amino-1¹-etil-1²-(5-((*R*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicoundecafan-5,7-diona

A un vial de 40 ml se añadieron *ter*-butil ((6³S,4S)-1¹-etil-1²-(5-((*R*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicoundecafan-4-il)carbamato (400 mg, 0,472 mmol) DCM (8 mL) y TFA (4 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 0 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para obtener el producto (300 mg, 85% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{44}H_{57}N_7O_4$: 747,4; experimental: 748,4

Intermedio 15: Síntesis de (2²S,6³S,4S)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-((*R*)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-5,7-diona



Etapas 1: Síntesis de metil (S)-1-((S)-3-((S)-1-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)piperidin-3-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

A una solución agitada de 3-(5-bromo-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (13 g, 20,778 mmol) y metil (S)-1-((S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (10,82 g, 27,011 mmol) en dioxano (130 mL) se añadieron cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]palladium(II) (1,61 g, 2,078 mmol), RuPhos (1,94 g, 4,156 mmol) y Cs₂CO₃ (13,54 g, 41,556 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 80 °C. La mezcla resultante se diluyó con H₂O (300 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (8% MeOH/DCM) para obtener el producto (18,8 g, 95% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₂H₇₈N₈O₈: 945,58; experimental: 945,5

Etapas 2: Síntesis de ácido (S)-1-((S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-4-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico

A una solución agitada de metil (S)-1-((S)-3-((S)-1-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)piperidin-3-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (18,8 g, 19,890 mmol) en THF (85 mL) y H₂O (85 mL) se añadió LiOH•H₂O (4,17 g, 99,450 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente luego se diluyó con H₂O (300 mL). La mezcla resultante se lavó con MTBE (3 x 100 mL) y se extrajo con DCM (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (200 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto (11,2 g, crudo) en forma de un sólido. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin ulterior purificación. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₈H₇₂N₈O₈: 889,56; experimental: 889,5

Etapas 3: Síntesis de *ter*-butil ((2²S,6³S,4S)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloudenecafan-4-il)carbamato

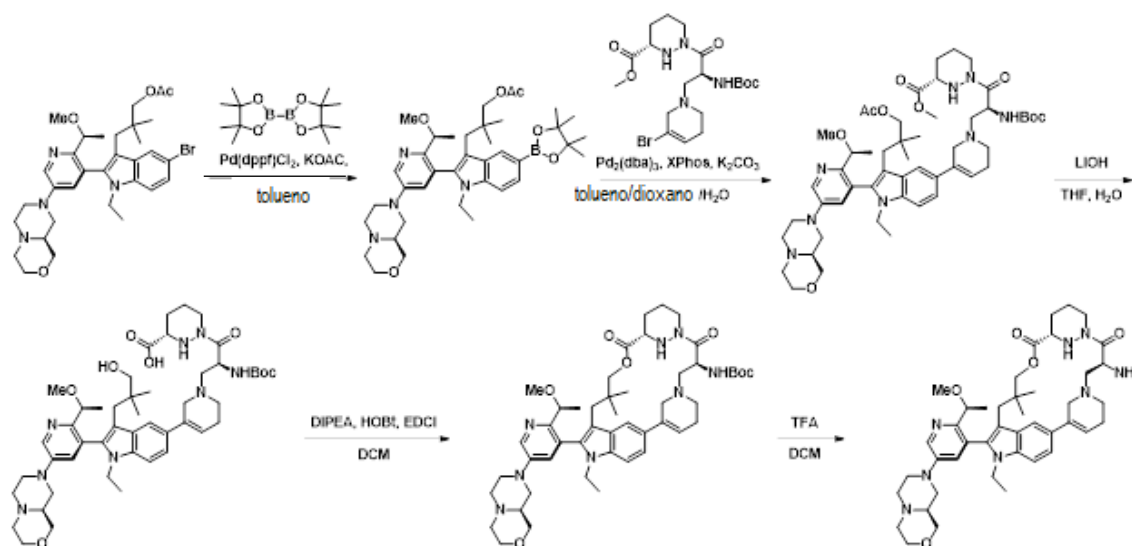
A una solución agitada de ácido (S)-1-((S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-4-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (5,57 g, 6,264 mmol) y DIPEA (64,77 g, 501,120 mmol) en DMF (557 mL) se añadieron HOBt (33,86 g, 250,560 mmol) y EDCI (72,05 g, 375,840 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con H₂O (1 L). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 1 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 1 L), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% MeOH/DCM) para obtener el producto (4 g, 73% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₈H₇₀N₈O₇: 871,54; experimental: 871,6

Etapas 4: Síntesis de (2²S,6³S,4S)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloudenecafan-5,7-diona

A una mezcla agitada de *ter*-butil ((2²S,6³S,4S)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-

2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloudenecafan-4-il)carbamato (750 mg, 0,861 mmol) en DCM (5 mL) se añadió HCl (4 M en dioxano) (5 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, luego se concentró a presión reducida. Esto resultó en el producto (830 mg, crudo) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z $[M + H]$ calculado para $C_{43}H_{62}N_8O_5$: 771,49; experimental: 771,7

Intermedio 16: Síntesis de (6^{3S,4S})-4-amino-1¹-etil-12-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1^{1H}-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridinacicloudenecafan-5,7-diona



Etapa 1: Síntesis de 3-(1-etil-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato

A una solución agitada de 3-(5-bromo-1-etil-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (2,16 g, 3,45 mmol) en tolueno (40 mL) se añadió KOAc (0,78 g, 7,967 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,314 g, 5,175 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,23 g, 0,319 mmol, 0). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se alcalinizó a pH 8 con NaHCO₃ sat. ac. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 40 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se

concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (2% MeOH/DCM) para obtener el producto (2 g, 86% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{38}H_{55}BN_4O_6$: 675,43; experimental: 675,5

- 5 *Etapla 2:* Síntesis de metil (S)-1-((S)-3-(5-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

- 10 A una solución agitada de 3-(1-etil-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (2 g, 2,964 mmol) y metil (S)-1-((S)-3-(5-bromo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (2,25 g, 4,742 mmol) en tolueno (12,5 mL), dioxano (8,3 mL) y H_2O (4,1 mL) se añadió K_2CO_3 (1,02 g, 7,410 mmol), X-Phos (0,57 g, 1,186 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,81 g, 0,889 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 70 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se alcalinizó a pH 8 con $NaHCO_3$ sat. ac. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 100 mL). y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (2% MeOH/DCM) para obtener el producto (1,7 g, 55% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{51}H_{74}N_8O_9$: 943,57; experimental: 943,7
- 20

- 25 *Etapla 3:* Síntesis de ácido (S)-1-((S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(1-etil-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico

- 25 A una solución agitada de metil (S)-1-((S)-3-(5-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (1,7 g, 1,802 mmol) en THF (9 mL) y H_2O (9 mL) se añadió LiOH (0,19 g, 8,109 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla se acidificó hasta pH 6 con HCl conc. La mezcla luego se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo (1,2 g, 67% de rendimiento) en forma de un sólido, que se usó en la siguiente etapa directamente sin ulterior purificación. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{48}H_{70}N_8O_8$: 887,54; experimental: 887,6
- 30

Etapas 4: Síntesis de *ter*-butil ((6³S,4S)-1¹-etil-1²-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)carbamato

5

A una solución agitada de ácido (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(1-etil-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (1,2 g, 1,353 mmol) y HOBt (0,91 g, 6,765 mmol) en DCM (120 mL) se añadió EDC•HCl (7,26 g, 37,884 mmol) y DIPEA (6,12 g, 47,355 mmol) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla se alcalinizó a pH 8 con NaHCO₃ sat. ac. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (3% MeOH/DCM) para obtener el producto (880 mg, 67% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₈H₆₈N₈O₇: 869,53; experimental: 869,4

15

Etapas 5: Síntesis de (6³S,4S)-4-amino-1¹-etil-1²-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridinacicloundecafan-5,7-diona

20

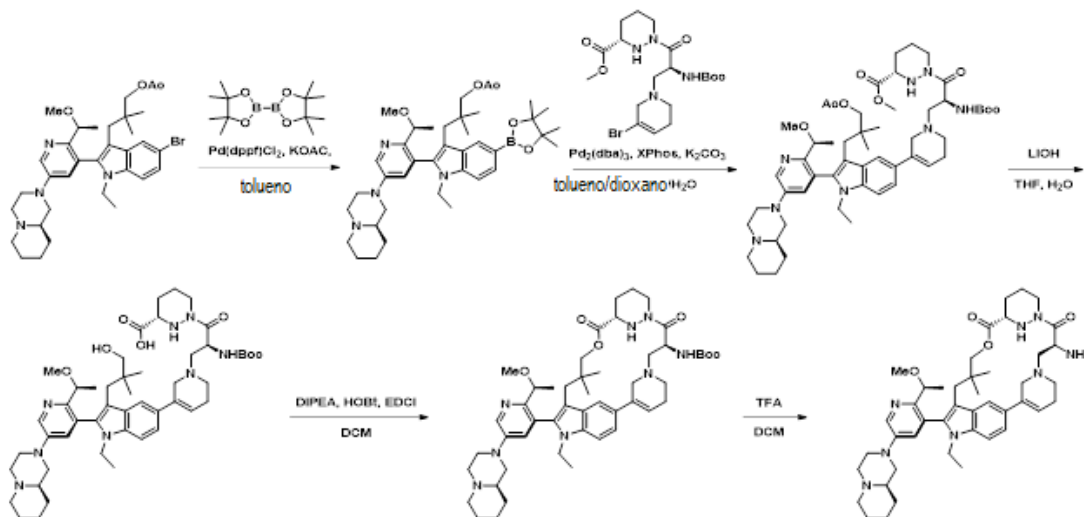
A una solución agitada de *ter*-butil ((6³S,4S)-1¹-etil-1²-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)carbamato (880 mg, 1,013 mmol) en DCM (8 mL) se añadió TFA (8 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla se alcalinizó a pH 8 con NaHCO₃ sat. ac. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo (720 mg, 83% de rendimiento) en forma de un sólido, que se usó en la siguiente etapa directamente sin ulterior purificación. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₃H₆₀N₈O₅: 769,48; experimental: 769,6

25

30

Intermedio 17: Síntesis de (6³S,4S)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((*R*)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-

1^H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridinacicloundecafan-5,7-diona



- 5 *Etapas 1:* Síntesis de 3-(1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato

A una solución agitada de 3-(5-bromo-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (1 g, 1,598 mmol) y B₂Pin₂ (0,81 g, 3,196 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió KOAc (0,39 g, 3,995 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,12 g, 0,16 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla luego se alcalinizó a pH 8 con NaHCO₃ sat. ac. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 40 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 40 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (2% MeOH/DCM) para obtener el producto (0,9 g, 83% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₃₉H₅₇BN₄O₅: 673,45; experimental: 673,6

- 20 *Etapas 2:* Síntesis de metil (S)-1-((S)-3-(5-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

A una solución agitada de 3-(1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil

acetato (0,9 g, 1,338 mmol), metil (3*S*)-1-[(2*S*)-3-(3-bromo-5,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-2-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]propanoil]-1,2-diazinan-3-carboxilato (1,02 g, 2,141 mmol), K₂CO₃ (0,46 g, 3,345 mmol) y X-Phos (0,26 g, 0,535 mmol) en tolueno (13,5 mL), dioxano (90 mL) y H₂O (4,5 mL) se añadió Pd₂(dba)₃ (0,37 g, 0,401 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a 70 °C bajo una atmósfera de nitrógeno.

- 5 La mezcla luego se alcalinizó a pH 8 con NaHCO₃ sat. ac. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (2% MeOH/DCM) para obtener el producto (1,1 g, 87% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₂H₇₆N₈O₈: 941,59; experimental: 941,8

Etapas 3: Síntesis de ácido (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((*R*)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico

15

A una solución agitada de metil (S)-1-((S)-3-(5-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((*R*)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (1,1 g, 1,169 mmol) en THF (8 mL) se añadió una solución de LiOH (0,14 g, 5,845 mmol) en H₂O (8 mL) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla luego se acidificó en pH 6 con HCl conc. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto (1,0 g, 96% de rendimiento) en forma de un sólido, que se usó en la siguiente etapa directamente sin ulterior purificación. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₉H₇₂N₈O₇: 885,56; experimental: 885,5

25

Etapas 4: Síntesis de *ter*-butil ((6³*S*,4*S*)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((*R*)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)carbamato

30

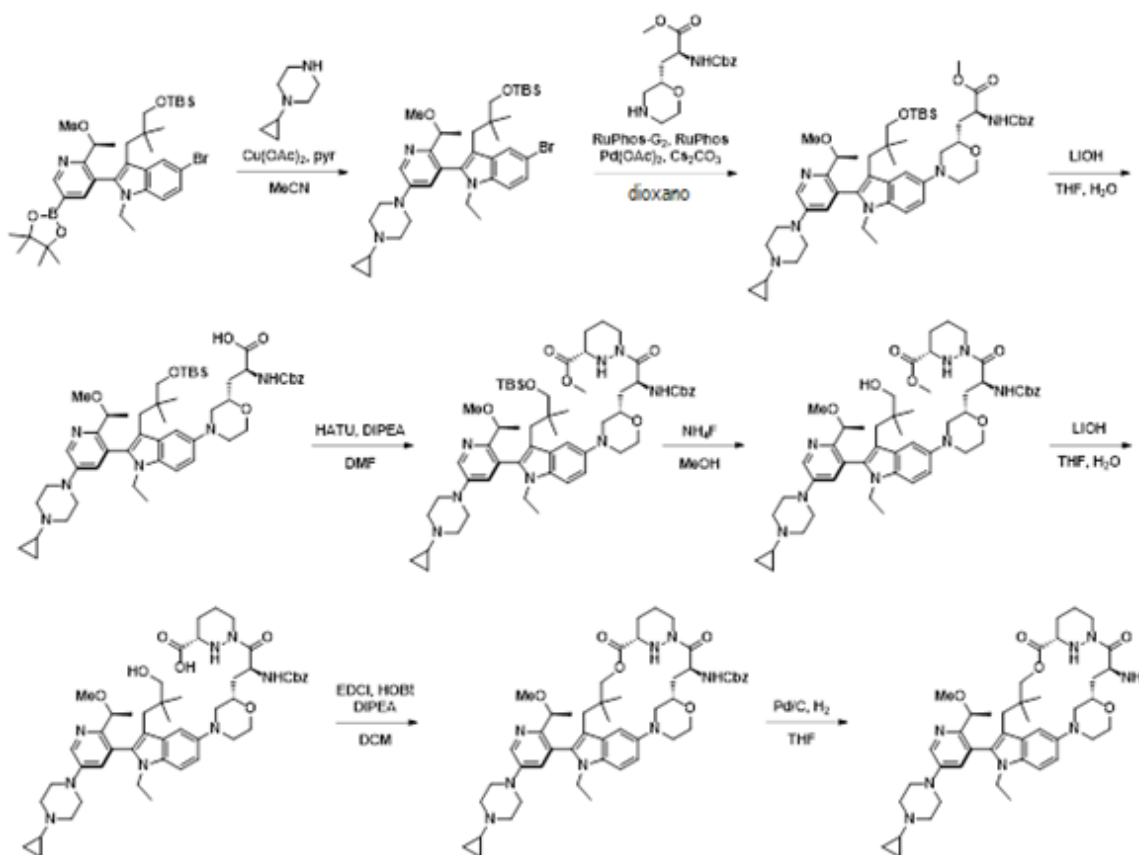
A una solución agitada de ácido (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((*R*)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (1,0 g, 1,13 mmol) y HOBt (0,76 g, 5,65 mmol) en DCM (100 mL) se añadió EDC•HCl (6,06 g, 31,64 mmol) y DIPEA

(5,11 g, 39,55 mmol) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla luego se alcalinizó a pH 8 con NaHCO₃ sat. ac. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (3% MeOH/DCM) para obtener el producto (650 mg, 66% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₉H₇₀N₈O₆: 867,55; experimental: 867,5

Etapas 5: Síntesis de (6³S,4S)-4-amino-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridinacicloundecafan-5,7-diona

A una solución agitada de *ter*-butil ((6³S,4S)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)carbamato (300 mg, 0,346 mmol) en DCM (3 mL) se añadió TFA (3 mL) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla luego se alcalinizó a pH 8 con NaHCO₃ sat. ac. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto (260 mg, 98% de rendimiento) en forma de un sólido, que se usó en la siguiente etapa directamente sin ulterior purificación. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₄H₆₂N₈O₄: 767,50; experimental: 767,2

Intermedio 18: Síntesis de (2²S,6³S,4S)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloundecafan-5,7-diona



Etapas 1: Síntesis de (S)-5-bromo-3-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-1*H*-indol

5

A una solución de (S)-5-bromo-3-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(2-(1-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-1*H*-indol (20 g, 29,2 mmol) en MeCN (100 mL) se añadió 1-ciclopropilpiperazina (5,53 g, 43,8 mmol), piridina (6,93 g, 87,6 mmol) y Cu(OAc)₂ (10,61 g, 58,4 mmol), seguido por adición de 4 Å MS (20 g). La reacción se agitó a 60 °C durante 16 h bajo O₂. La mezcla luego se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 2:1 luego EtOAc/MeOH 10:1) para obtener el producto deseado (6 g, 30% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₃₆H₅₅BrN₄O₂Si: 683,34; experimental: 683,3.

15

Etapas 2: Síntesis de metil (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((S)-4-(3-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-1*H*-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoato

A una solución de (S)-5-bromo-3-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-1*H*-indol (4 g, 5,8 mmol) en dioxano (40 mL) se añadió metil (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((S)-morfolin-2-il)propanoato (2,8 g, 8,7 mmol), RuPhos (0,81 g, 1,7 mmol), Cs₂CO₃ (5,67 g, 17,4 mmol), Rufos Pd G2 (0,45 g, 0,6 mmol) y Pd(OAc)₂ (0,13 g, 0,6 mmol). La reacción se agitó a 105 °C durante 4 h bajo N₂. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (Al₂O₃ básico, EtOAc/éter de petróleo 1:1) para obtener el producto deseado (2 g, 38% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₂H₇₆N₆O₇Si: 925,56; experimental: 925,5.

10

Etapas 3: Síntesis de ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((S)-4-(3-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-1*H*-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoico

15 A una solución de metil (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((S)-4-(3-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-1*H*-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoato (2 g, 2,2 mmol) en THF (20 mL) y H₂O (6 mL) se añadió LiOH (0,26 g, 11 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se ajustó a pH 6 con 1N HCl y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener (1,8 g crudo) en forma de un sólido, que se usó en la siguiente etapa directamente sin ulterior purificación. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₁H₇₄N₆O₇Si: 911,55; experimental: 911,5.

20

Etapas 4: Síntesis de metil (S)-1-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((S)-4-(3-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-1*H*-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoico)hexahidropiridazin-3-carboxilato

25

A una solución de ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((S)-4-(3-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-1*H*-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoico (1,8 g, 2,0 mmol) en DMF (15 mL) se añadió una solución de metil (3*S*)-1,2-diazinan-3-carboxilato (0,43 g, 3 mmol) y DIPEA (1,3 g, 10 mmol) a 0 °C en DMF (5 mL), seguido por HATU (0,91 g, 2,4 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 mL) y se neutralizó con H₂O (30 mL). La capa orgánica se lavó con H₂O (2 x 30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por normal

30

fase cromatografía en columna (EtOAc/MeOH 20:1) para obtener el producto deseado (1,8 g, 85% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z $[M/2 + H]$ calculado para $C_{57}H_{84}N_8O_8Si$: 519,32; experimental: 519,4.

5 *Etapa 5:* Síntesis de metil (S)-1-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((S)-4-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

10 A una solución de metil (S)-1-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((S)-4-(3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-1H-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (1,8 g, 1,7 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió NH_4F (2,52 g, 67,9 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con DCM (30 mL). Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (1,7 g crudo) en forma de un sólido, 15 que se usó en la siguiente etapa directamente sin ulterior purificación. LCMS (ESI) m/z $[M + H]$ calculado para $C_{51}H_{70}N_8O_8$: 923,54; experimental: 923,4.

20 *Etapa 6:* Síntesis de ácido (S)-1-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((S)-4-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico

25 A una solución de metil (S)-1-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((S)-4-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (1,8 g, 1,9 mmol) en THF (20 mL) y H_2O (5 mL) se añadió LiOH (0,23 g, 9,5 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se ajustó a pH~7 con 1N HCl. La solución resultante se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (1,8 g crudo) en forma de un sólido, que se usó en la siguiente etapa directamente sin ulterior purificación. LCMS (ESI) m/z $[M + H]$ calculado para $C_{50}H_{68}N_8O_8$: 909,53; experimental: 909,5.

30

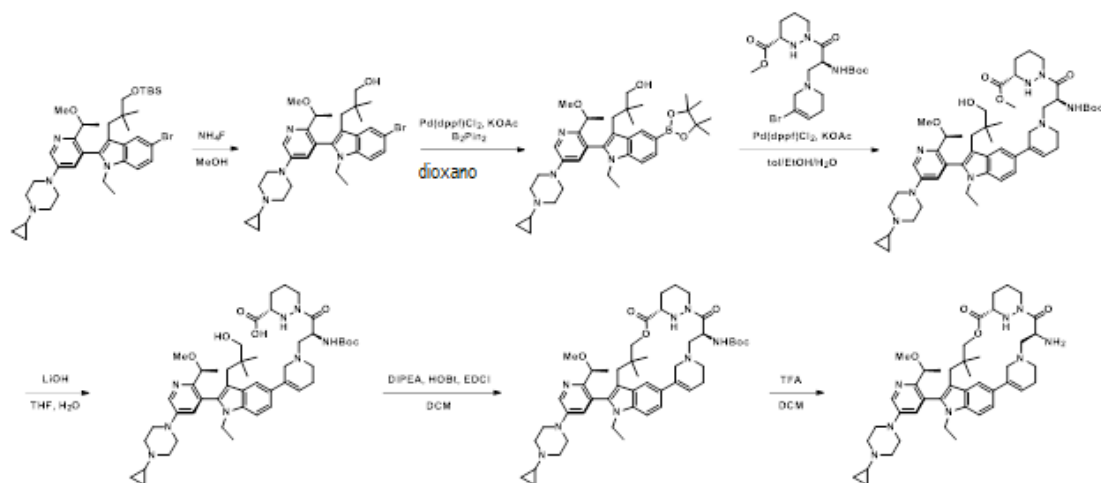
Etapa 7: Síntesis de bencil ((2²S,6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloudenecafan-4-il)carbamato

A una solución de ácido (S)-1-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((S)-4-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (1,6 g, 1,8 mmol) en DCM (160 mL) se añadió DIPEA (6,98 g, 54 mmol), HOBt (2,43 g, 18 mmol) y EDCI (10,4 g, 54 mmol). La reacción se agitó a 30 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con H₂O (2 x 40 mL) y salmuera (40 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por normal fase cromatografía en columna (EtOAc/MeOH 10:1) para obtener el producto deseado (0,8 g, 50% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₀H₆₆N₈O₇: 891,52; experimental: 891,6.

Etapa 8: Síntesis de (2²S,6³S,4S)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-5,7-diona

A una solución de bencil ((2²S,6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato (700 mg, 0,79 mmol) en THF (10 mL) se añadió 10% Pd/C (350 mg). La reacción se agitó durante 6 h bajo H₂ (1 atm). La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por normal fase cromatografía en columna (EtOAc (1% NH₃H₂O)/MeOH (1% NH₃H₂O) 10:1) para obtener el producto deseado (420 mg, 71% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₂H₆₀N₈O₅: 757,48; experimental: 757,5.

Intermedio 19: Síntesis de (6³S,4S)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridinacicoundecafan-5,7-diona



Etapas 1: Síntesis de (S)-3-(5-bromo-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol

5

A solución de (S)-5-bromo-3-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-1*H*-indol (3 g, 4 mmol) y NH_4F (6,5 g, 176 mmol, 40 eq) en MeOH (30 mL) se agitó durante 16h a 80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con H_2O (2 x 50 mL). La fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener (4,2 g, 95% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{BrN}_4\text{O}_2$: 569,25; experimental: 569,3.

10

Etapas 2: Síntesis de (S)-3-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol

15

A una solución de (S)-3-(5-bromo-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (3 g, 5,3 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,5 g, 5,8 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se añadió KOAc (1 g, 10,5 mmol) seguido por $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (860 mg, 1,1 mmol) bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó durante 6 horas a 85 °C. La mezcla se concentró bajo presión para dar un residuo. El residuo se purificó por normal fase cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo 5:1) para obtener el producto deseado (2 g, 61% de rendimiento) en forma de un aceite. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{BN}_4\text{O}_4$: 617,43; experimental: 617,3.

20

Etapa 3: Síntesis de metil (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

- 5 A una solución de (S)-3-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (1,7 g, 2,8 mmol) y metil (S)-1-((S)-3-(5-bromo-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (1,4 g, 3 mmol) en tolueno (20 mL), EtOH (4 mL) y H₂O (1 mL) se añadió K₂CO₃ (1,2 g, 8,4 mmol) seguido por Pd(dppf)Cl₂•DCM (230 mg, 0,28 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 6 horas a 85 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por normal fase cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo 5:1) para obtener el producto deseado (1 g, 40% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₉H₇₂N₈O₇: 885,56; experimental: 885,5.

15

Etapa 4: Síntesis de ácido (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico

- 20 A una solución de metil (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (900 mg, 1 mmol) en THF (4 mL) se añadió una solución de hidróxido de litio (260 mg, 6,1 mmol) en H₂O (1 mL). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se trató con 1N HCl a pH a 4 a 0 °C. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 20 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera. La solución se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (1,0 g) en forma de un sólido, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₈H₇₀N₈O₇: 871,55; experimental: 871,5.

25

Etapa 5: Síntesis de *ter*-butil ((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)carbamato

30

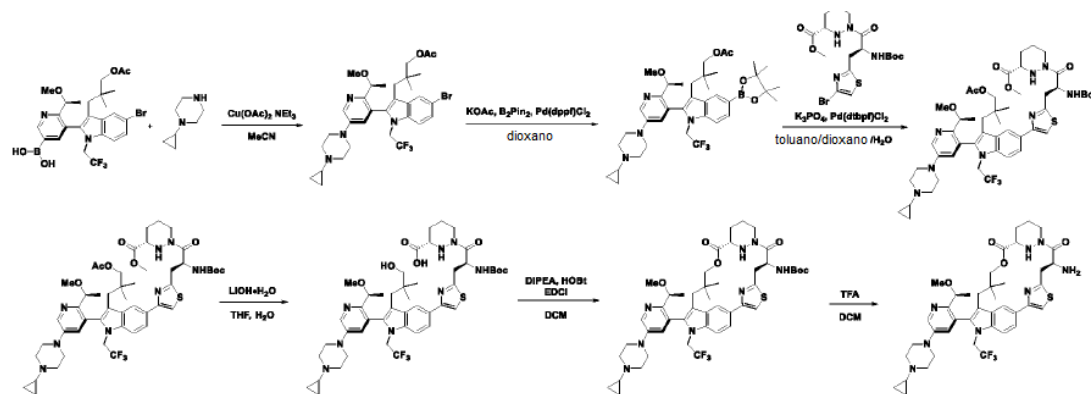
A una solución agitada de ácido (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-

indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (900 mg, 1 mmol) y DIPEA (4 g, 30 mmol) en DCM (100 mL) se añadió EDCI (5,9 g, 30 mmol) y HOBt (1,4 g, 10 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 35 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por normal fase cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc/NH₃•H₂O (1:5:0,05) para obtener el producto deseado (450 mg, 53% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₈H₆₈N₈O₆: 853,54; experimental: 853,4.

Etapla 6: Síntesis de (6³S,4*S*)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-2^{1,2,2,3,2,6,6,6,6,6}-decahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridinacicloundecafan-5,7-diona

A una solución de *ter*-butil ((6³S,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2^{1,2,2,3,2,6,6,6,6,6}-decahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)carbamato (230 mg, 0,024 mmol) en DCM (1,5 mL) se añadió TFA (0,5 mL). La solución se agitó durante 1 h y luego se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (280 mg). LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₃H₆₀N₈O₄: 753,48; experimental: 753,5.

Intermedio 20: Síntesis de (6³S,4*S*,*Z*)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6^{1,6,2,6,3,6,4,6,5,6,6}-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloundecafan-5,7-diona



Etapla 1: Síntesis de (*S*)-3-(5-bromo-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-

1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato

A una solución agitada de ácido (S)-(5-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-5-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)borónico (40 g, 61,514 mmol) y NEt₃ (12,45 g, 123,028 mmol) en MeCN (1000 mL) se añadió 4Å MS (8 g) y 1-ciclopropilpiperazina (38,82 g, 307,570 mmol) en porciones bajo una atmósfera de oxígeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de oxígeno. A la mezcla anterior se añadió Cu(OAc)₂ (22,35 g, 123,028 mmol) y luego el recipiente se evacuó, se rellenó con oxígeno y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (300 mL) y la capa orgánica se lavó con NH₃•H₂O (4 x 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (50% EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (23,7 g, 56% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₃₂H₄₀BrF₃N₄O₃ 665,23; experimental: 666,0.

15 *Etapas 2: Síntesis de (S)-3-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato*

A una solución de (S)-3-(5-bromo-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (26 g, 39,063 mmol) y KOAc (13,42 g, 136,721 mmol) en dioxano (260 mL) se añadió B₂Pin₂ (37,7 g, 148,4 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (2,86 g, 3,906 mmol). La mezcla resultante se evacuó y se rellenó con argón, luego se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla resultante se filtró, la torta filtrante se lavó con EtOAc (2 x 200 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, (80% EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (17 g, 61% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₃₈H₅₂BF₃N₄O₅ 713,41; experimental: 713,3.

Etapas 3: Síntesis de metil (S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-5-il)tiazol-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

30

A una solución de (S)-3-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (17 g, 23,854 mmol), metil (S)-1-((S)-3-(4-bromotiazol-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (13,66 g, 28,625 mmol) y K₃PO₄ (12,66

g, 59,635 mmol) en tolueno (170 mL), dioxano (57 mL) y H₂O (57 mL) se añadió dicloruro de 1,1'-bis(di-ter-butilfosfino)ferroceno paladio (1,55 g, 2,385 mmol) en porciones bajo una atmósfera de argón. A la mezcla se añadió. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se filtró, la torta filtrante se lavó con EtOAc (3 x 100 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (3% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (20,4 g, 87% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₉H₆₅F₃N₈O₈S 983,47; experimental: 983,6.

10 *Etap*a 4: Síntesis de ácido (S)-1-((S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)tiazol-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico

A una solución de metil (S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)tiazol-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (20 g, 20,343 mmol) en THF (200 mL) se añadió una solución de LiOH (2,56 g, 61,029 mmol) en H₂O (61 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla luego se acidificó en pH 6 con 1 N HCl (ac.) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto crudo (18,8 g), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₆H₆₁F₃N₈O₇S 927,44; experimental: 927,3.

25 *Etap*a 5: Síntesis de ter-butil ((6³S,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato

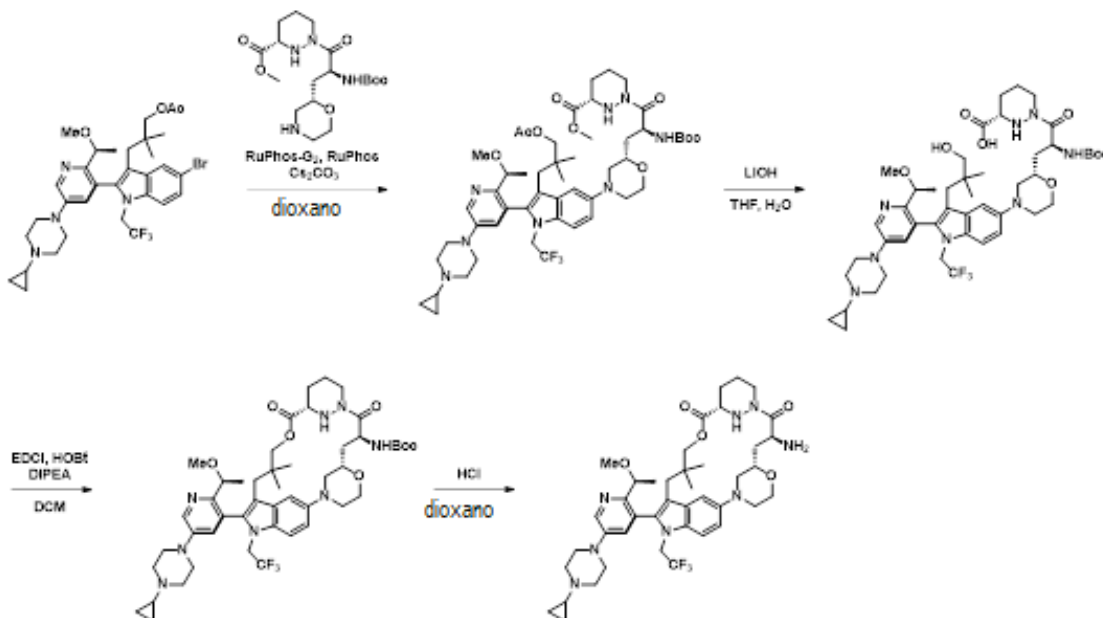
A una solución de ácido (S)-1-((S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)tiazol-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (15 g, 16,179 mmol), DIPEA (112,73 mL, 647,160 mmol) y HOBt (43,72 g, 323,580 mmol) en DCM (768 mL) a 0 °C se añadió EDCI (93,05 g, 485,370 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de agua fría (500 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 500 mL), se secaron sobre

Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (3% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (7,5 g, 51% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₆H₅₉F₃N₈O₆S 909,43; experimental: 909,3.

5

Etapa 6: Síntesis de (6³S,4S,Z)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-5,7-diona

- 10 A una solución de *ter*-butil ((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato (8,2 g, 9,02 mmol) en DCM (80 mL) a 0 °C se añadió TFA (40 mL, 538,52 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla luego se concentró a presión reducida y el residuo se ajustó a pH 8 con NaHCO₃
- 15 sat. (ac.). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 300mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (8,0 g, 98% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₁H₅₁F₃N₈O₄S 809,38; experimental: 809,5.
- 20 **Intermedio 21:** Síntesis de (2²S,6³S,4S)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-5,7-diona



Etapas 1: Síntesis de metil (S)-1-((S)-3-((S)-4-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-5-il)morfolin-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

A una solución de 3(S)-3-(5-bromo-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (65,0 g, 97,66 mmol) y metil (S)-1-((S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (78,2 g, 0,195 mol) en dioxano (650 mL) se añadió RuPhos (27,3 g, 58,60 mmol), RuPhos-G2-Pd (22,7 g, 29,30 mmol) y Cs₂CO₃ (95,5 g, 0,29 mol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción luego se filtró, la torta filtrante se lavó con EtOAc (3 x 300 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (63 g, 65% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₀H₇₁F₃N₈O₉ 985,54; experimental: 985,8.

Etapas 2: Síntesis de ácido (S)-1-((S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-4-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico

A una solución de metil (S)-1-((S)-3-((S)-4-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-5-

il)morfolin-2-il)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (79 g, 80,19 mmol) en THF (700 mL) se añadió una solución de LiOH•H₂O (16,7 g, 0,398 mol) en H₂O (150 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla luego se acidificó en pH 5 con 1M HCl. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 500 mL) y la capa orgánica se lavó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (70 g, crudo) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₇H₆₇F₃N₈O₈ 929,51; experimental: 929,4.

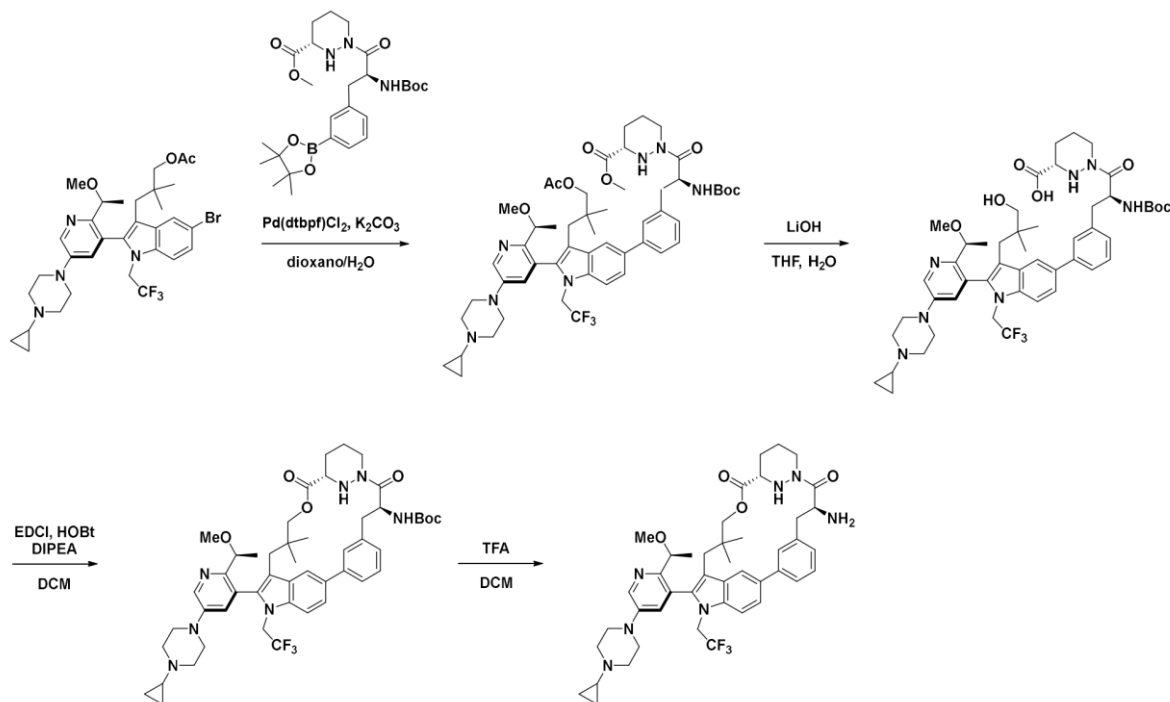
Etapas 3: Síntesis de *ter*-butil ((2²S,6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato

A una solución de ácido (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-4-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1¹H-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (55,7 g, 59,95 mmol) y DIPEA (208,8 mL, 1,199 mol) en DCM (6500 mL) a 0 °C se añadió EDCI (229,9 g, 1,199 mol) y HOBt (40,5 g, 0,299 mol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de agua fría (500 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 800 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (35,0 g, 64% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₇H₆₅F₃N₈O₇ 911,50; experimental: 911,3.

Etapas 4: Síntesis de (2²S,6³S,4S)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-5,7-diona

A una solución de *ter*-butil ((2²S,6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato (33 g, 36,07 mmol) en DCM (180 mL) a 0 °C se añadió HCl en 1,4-dioxano (180 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego la mezcla se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (33 g, crudo) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₂H₅₇F₃N₈O₅ 811,45; experimental: 811,3.

Intermedio 24: Síntesis de (6³S,4S)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicoundecafan-5,7-diona



5

Etapas 1: Síntesis de metil (S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (1 g, 1,502 mmol) metil (S)-1-((S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

10

A una solución de 3(S)-3-(5-bromo-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (1 g, 1,502 mmol) metil (S)-1-((S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (1,14 g, 2,253 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y H₂O (2 mL) se añadió K₂CO₃ (415,28 mg, 3,004 mmol) y Pd(dtbpf)Cl₂ (97,92 mg, 0,150 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 65 °C. Los sólidos precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con DCM (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (860 mg, 90% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calculado para C₅₂H₆₈F₃N₇O₈ 976,52; experimental: 976,9.

20

Etapa 2: Síntesis de ácido (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico

5

A una solución de metil (S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)fenil)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (6,8 g, 6,963 mmol) en THF (68 mL) se añadió una solución de LiOH•H₂O (4,096 mmol) en H₂O (13,9 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche y luego se acidificó en pH 5 con 1M HCl. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (6 g, 90% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₉H₆₄F₃N₇O₇ 920,49; experimental: 920,9.

15

Etapa 3: Síntesis de *ter*-butil ((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicoundecafan-4-il)carbamato

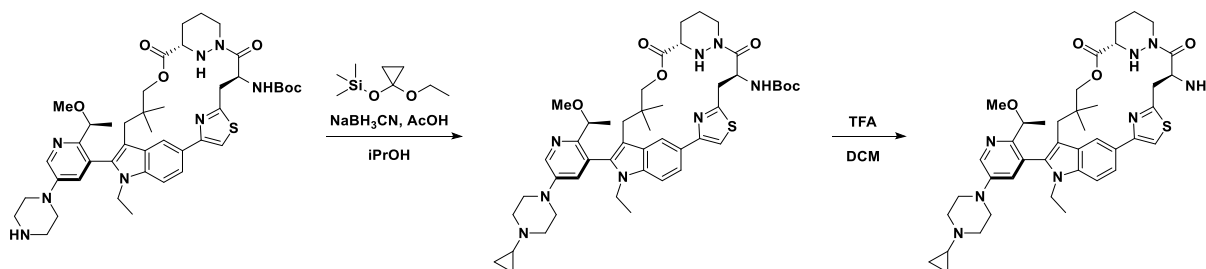
A una solución de ácido (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (5 g, 5,434 mmol) en DCM (40 mL) a 0 °C se añadió DIPEA (28,09 g, 217,360 mmol) y HOBt (7,34 g, 54,34 mmol). A la mezcla se añadió una solución de EDCI (31,25 g, 163,020 mmol) en DCM (10 mL). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo en EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (3% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (4,2 g, 79% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₉H₆₂F₃N₇O₆ 902,48; experimental: 902,1.

30

Etapa 4: Síntesis de (6³S,4S)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicoundecafan-5,7-diona

A una solución de *ter*-butil ((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicoundecafan-4-il)carbamato (1,8 g, 1,995 mmol) en DCM (16 mL) a 0 °C se añadió TFA (4 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y luego la mezcla se neutralizó a pH 7 con NaHCO₃ sat. (ac). La mezcla resultante se extrajo con DCM (100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (1,5 g, 89% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₄H₅₄F₃N₇O₄ 802,43; experimental: 802,8.

Intermedio 25: Síntesis de (6³S,4S,Z)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-5,7-diona



Etapas 1: Síntesis de *ter*-butil ((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato

A una solución de *ter*-butil ((6³S,4S,Z)-1¹-etil-1²-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato (2 g, 2,454 mmol) y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (0,86 g, 4,908 mmol) en 2-propanol (20 mL) a temperatura ambiente se añadió NaBH₃CN (0,46 g, 7,362 mmol) y AcOH (0,28 mL, 4,908 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 h y luego la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y NH₄Cl sat. (30 mL) se añadió. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (3% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (1,5 g, 71% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₆H₆₂N₈O₆S 855,46; experimental: 856,4.

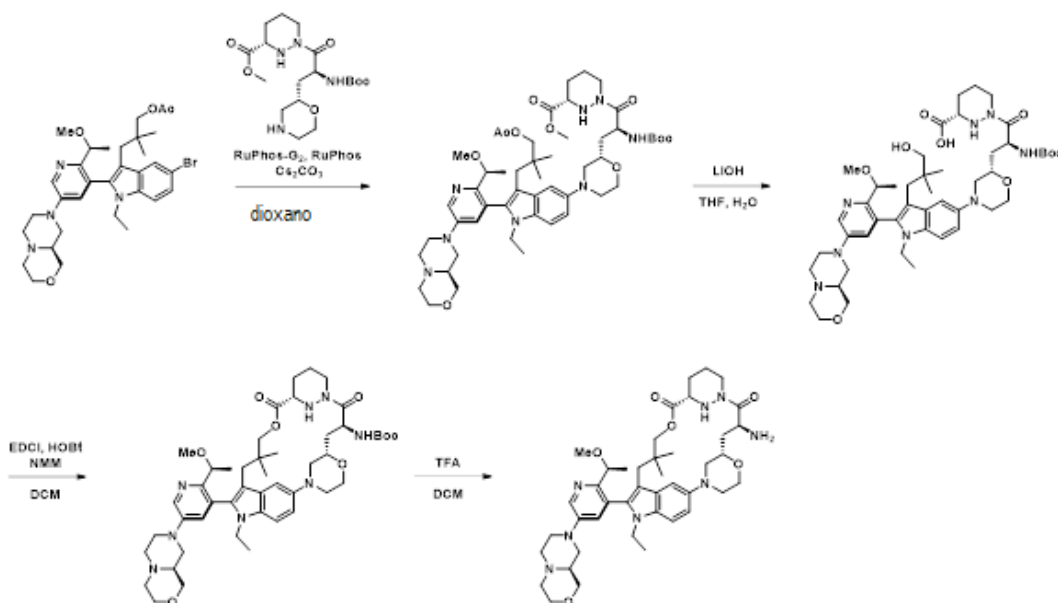
Etapa 2: Síntesis de (6³S,4S,Z)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloudenecafan-5,7-diona

5

A solución de *ter*-butil ((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloudenecafan-4-il)carbamato (1,56 g, 1,824 mmol) y TFA (4 mL) en DCM (16 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (30 mL) y la mezcla se alcalinizó a pH 8 con NaHCO₃ sat. (ac). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (1,36 g, crudo) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₁H₅₄N₈O₄S 755,41; experimental: 755,3.

15

Intermedio 26: Síntesis de (2²S,6³S,4S)-4-amino-1¹-etil-1²-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloudenecafan-5,7-diona



20

Etapa 1: Síntesis de metil (S)-1-((S)-3-((S)-4-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)morfolin-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

- 5 A una solución de 3-(5-bromo-1-etil-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (15 g, 23,900 mmol) y metil (S)-1-((S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (12,44 g, 31,070 mmol) en dioxano (150 mL) se añadió RuPhos (2,23 g, 4,780 mmol), RuPhos-G2-Pd (1,86 g, 2,390 mmol) y Cs₂CO₃ (3,64 g, 47,800 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90 °C. La mezcla de reacción luego se filtró, la torta filtrante se lavó con EtOAc (3 x 100 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (9% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (15,3 g, 33% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₀H₇₄N₈O₁₀ 947,56; experimental: 947,4.

- 15 *Etapa 2:* Síntesis de ácido (S)-1-((S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-4-(1-etil-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico

- A una solución de metil (S)-1-((S)-3-((S)-4-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)morfolin-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (7,6 g, 8,024 mmol) en THF (34 mL) y H₂O (34) se añadió LiOH•H₂O (0,96 g, 40,120 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla luego se acidificó en pH 5 con HCl (1M). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (6,4 g, 89% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₇H₇₀N₈O₉ 891,54; experimental: 891,5.

- 30 *Etapa 3:* Síntesis de *ter*-butil ((2²S,6³S,4S)-1¹-etil-1²-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloudenecafan-4-il)carbamato

A una solución de ácido (S)-1-((S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-4-(1-etil-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-

dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (6,4 g, 7,182 mmol) y NMM (58,11 g, 574,560 mmol) en DCM (640 mL) a 0 °C se añadió EDCI (82,61 g, 430,920 mmol) y HOBt (14,6 g, 75,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se extrajo en EtOAc (3 x 300 mL).

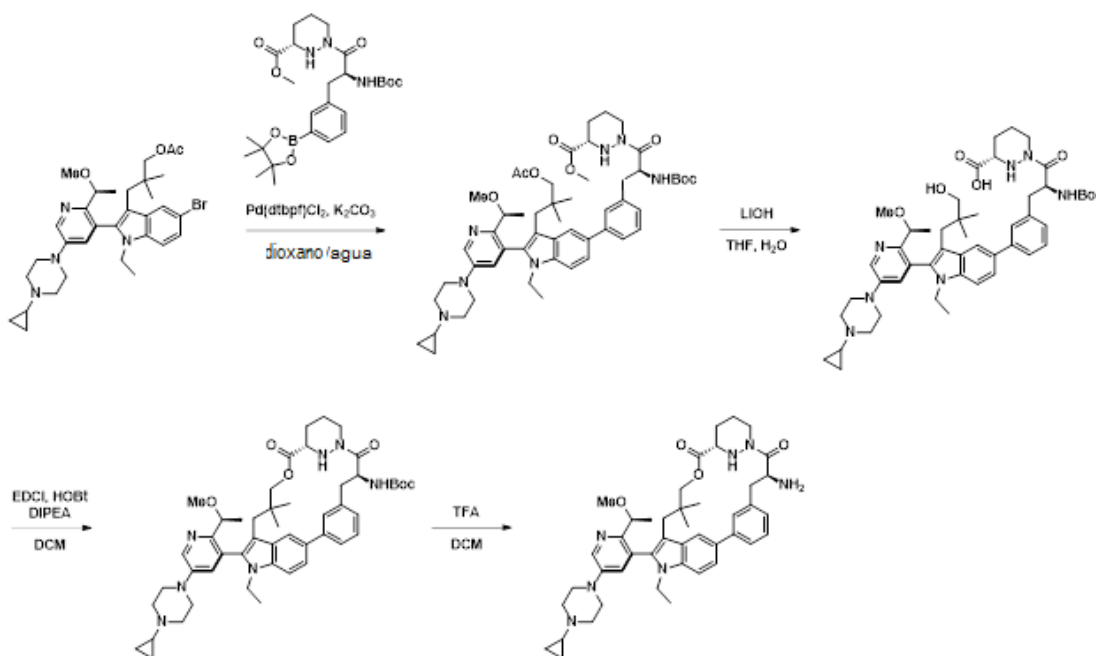
- 5 La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 200 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (8% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (3,2 g, 51% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₇H₆₈N₈O₈ 873,53; experimental: 873,4.

- 10 *Etapas 4:* Síntesis de (2²S,6³S,4*S*)-4-amino-1¹-etil-1²-(5-((*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-5,7-diona

- 15 A una solución *ter*-butil ((2²S,6³S,4*S*)-1¹-etil-1²-(5-((*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato (1 g, 1,145 mmol) en DCM (20 mL) a 0 °C se añadió TFA (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 h y luego se concentró under reduced para obtener el producto deseado en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₂H₆₀N₈O₆ 773,47; experimental: 773,5.

20

Intermedio 27: Síntesis de (6³S,4*S*)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicoundecafan-5,7-diona



Etapa 1: Síntesis de metil (S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-1*H*-indol-5-il)fenil)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

A una solución de (S)-3-(5-bromo-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (10 g, 16,350 mmol) y metil (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (12,69 g, 24,525 mmol) en 1,4-dioxano (110 mL) y H₂O (20 mL) se añadió K₂CO₃ (4,52 g, 32,700 mmol) y Pd(dtbpf)Cl₂ (1,07 g, 1,635 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 70 °C. Los sólidos precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con DCM (2 x 200 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (8,5 g, 56% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₂H₇₁N₇O₈ 922,55; experimental: 922,7.

Etapa 2: Síntesis de ácido (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-

indol-5-il)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico

A una solución de metil (S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-1*H*-indol-5-il)fenil)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (7 g, 7,591 mmol) en THF (70 mL) se añadió una solución de LiOH•H₂O (0,96 g, 22,773) en H₂O (22 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche y luego se acidificó en pH 6 con 1M HCl. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₉H₆₇N₇O₇ 866,52; experimental: 866,4.

Etapas 3: Síntesis de *ter*-butil ((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloudenecafan-4-il)carbamato

A una solución de ácido (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-5-il)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (6 g, 6,927 mmol) en DCM (240 mL) a 0 °C se añadió DIPEA (35,81 g, 277,080 mmol) y HOBt (9,36 g, 69,270 mmol). A la mezcla se añadió una solución de EDCI (39,84 g, 207,810 mmol) en DCM (240 mL). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo en EtOAc (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (8% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (43,8 g, 64% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₉H₆₅N₇O₆ 848,51; experimental: 848,7.

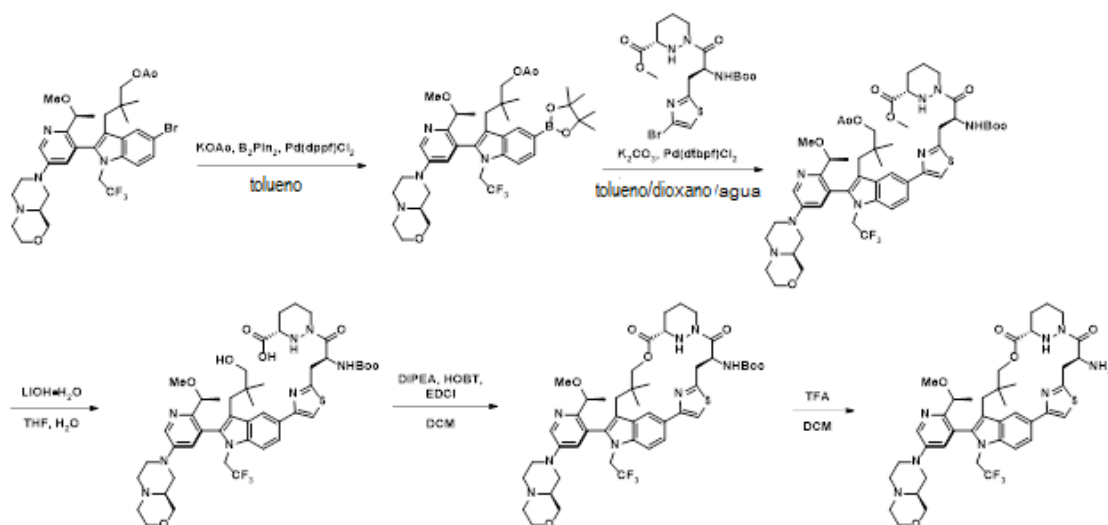
Etapas 4: Síntesis de (6³S,4S)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloudenecafan-5,7-diona

A una solución de *ter*-butil ((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloudenecafan-4-il)carbamato (1,5 g, 1,769 mmol) en DCM (15 mL) a 0 °C se añadió TFA (7 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y luego la mezcla se neutralizó a

pH 8 con NaHCO₃ sat. (ac). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₄H₅₇N₇O₄ 748,45; experimental: 748,4.

5

Intermedio 28: Síntesis de (6³S,4S,Z)-4-amino-1²-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloudenecafan-5,7-diona



10

Etapas 1: Síntesis de 3-(2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato

15

A una solución de 3-(5-bromo-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (26,5 g, 38,879 mmol), KOAc (9,54 g, 97,197 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (19,75 g, 77,758 mmol) en tolueno (300 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (2,84 g, 3,888 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 90 °C. La mezcla resultante se filtró, la torta filtrante se lavó con DCM (3 x 500 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto (325 g, 83% de rendimiento) en forma de

20

un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{38}H_{52}BF_3N_4O_6$: 729,40; experimental: 729,5.

Etapas 2: Síntesis de metil (S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-5-il)tiazol-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

A una mezcla agitada de 3-(2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (25 g, 34,310 mmol), metil (S)-1-((S)-3-(4-bromotiazol-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (19,65 g, 41,172 mmol) y K_2CO_3 (11,85 g, 85,775 mmol) en tolueno (200 mL) se añadieron dioxano (100 mL) y H_2O (50 mL) se añadió $Pd(dtbpf)Cl_2$ (2,24 g, 3,431 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 70 °C. La mezcla resultante se filtró, la torta filtrante se lavó con DCM (3 x 500 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (32 g, 84% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{49}H_{65}F_3N_8O_9S$: 999,46; experimental: 999,8.

Etapas 3: Síntesis de (S)-1-((S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-5-il)tiazol-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico

A una solución de metil (S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-5-il)tiazol-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (32 g, 32,027 mmol) en THF (320 mL) y H_2O (300 mL) a 0 °C se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (5,38 g, 128,108 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó a pH 7 con HCl (ac.). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 500 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto (30 g, 89% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{46}H_{61}F_3N_8O_8S$: 943,43; experimental: 943,8

Etapas 4: Síntesis de *ter*-butil ((6³S,4S,Z)-12-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-

((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato

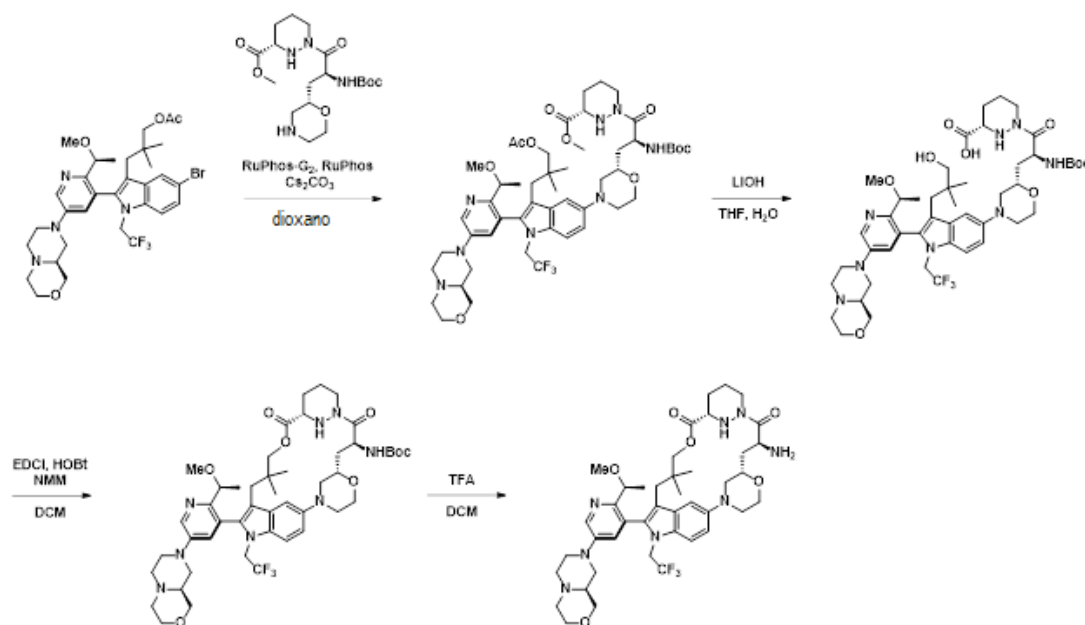
A una solución de (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-5-il)tiazol-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (30 g, 31,810 mmol), HOBt (25,79 g, 190,860 mmol) y DIPEA (164,45 g, 1272,400 mmol) en DCM (3 L) a 0 °C se añadió EDCI (182,94 g, 954,300 mmol) bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego agua fría (5 L) se añadió. A continuación, la mezcla se extrajo con DCM (3 x 1 L) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 1 L), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (20 g, 64% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₆H₅₉F₃N₈O₇S: 925,43; experimental: 925,5

15

Etapa 5: Síntesis de (6³S,4S,Z)-4-amino-1²-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-5,7-diona

A una solución de *ter*-butil ((6³S,4S,Z)-12-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato (977 mg, 0,843 mmol) en DCM (8 mL,) se añadió TFA (8 mL) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se alcalinizó a pH 8 con NaHCO₃ sat. ac. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (766 mg, 88% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₁H₅₁F₃N₈O₅S: 825,38; experimental: 825,6.

Intermedio 29: Síntesis de (2²S,6³S,4S)-4-amino-1²-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-5,7-diona



*Etap*a 1: Síntesis de metil (S)-1-((S)-3-((S)-4-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)morfolin-2-il)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

A una solución de 3-(5-bromo-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (9,5 g, 13,938 mmol) y metil (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (11,16 g, 27,876 mmol) en dioxano (95 mL) se añadió RuPhos (1,30 g, 2,788 mmol), RuPhos-G2-Pd (1,08 g, 1,394 mmol) y Cs₂CO₃ (9,08 g, 27,876 mmol). La mezcla resultante estaba a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción luego se filtró, la torta filtrante se lavó con EtOAc (3 x 300 mL) y el filtrado se lavó con salmuera (3 x 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (10 g, 70% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₀H₇₁F₃N₈O₁₀ 1001,53; experimental: 1001,7.

*Etap*a 2: Síntesis de ácido (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-4-(2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-

carboxílico

A una solución de metil (S)-1-((S)-3-((S)-4-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-5-il)morfolin-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (10 g, 9,988 mmol) en THF (50 mL) y H₂O (50 mL) a 0 °C se añadió LiOH•H₂O (2,10 g, 49,940 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego H₂O (100 mL) se añadió. La capa acuosa se extrajo con MTBE (3 x 300 mL) y luego la capa acuosa se acidificó hasta pH 6 con HCl (1M) y se extrajo con DCM (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (7,1 g) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₇H₆₇F₃N₈O₉ 945,51; experimental: 945,3.

Etapas 3: Síntesis de *ter*-butil ((2²S,6³S,4S)-1²-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato

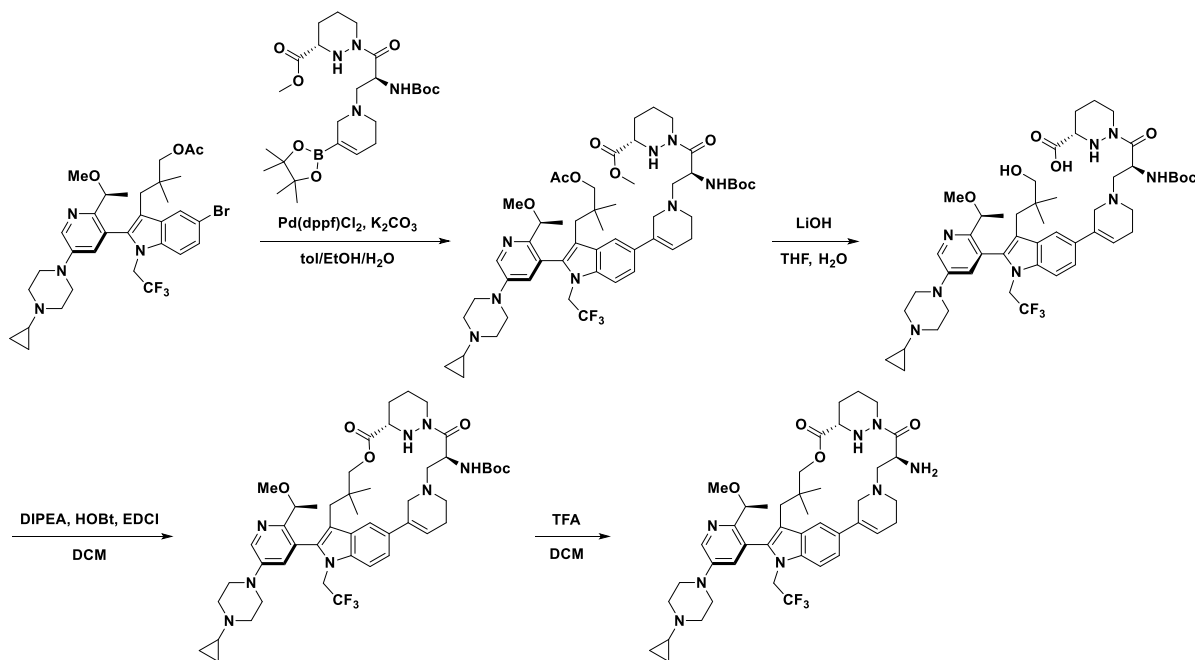
A una solución de ácido (S)-1-((S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-4-(2-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (7,1 g, 7,512 mmol) y NMM (12,16 g, 120,192 mmol) en DCM (710 mL) a 0 °C se añadió EDCI (11,52 g, 60,096 mmol) y HOBt (4,06 g, 30,048 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego H₂O (500 mL) se añadió. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 500 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 1 L), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (8% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (3 g, 48% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₇H₆₅F₃N₈O₈ 927,50; experimental: 927,3.

Etapas 4: Síntesis de (2²S,6³S,4S)-4-amino-1²-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-5,7-diona

A una solución *ter*-butil ((2²S,6³S,4S)-1²-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-

((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloudnecafan-4-il)carbamato (3 g, 3,236 mmol) en DCM (30 mL) a 0 °C se añadió TFA (15 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h y luego se alcalinizó a pH 8 con NaHCO₃ sat. (ac.). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calculado para C₄₂H₅₇F₃N₈O₆ 827,45; experimental: 827,5.

Intermedio 30: Síntesis de (6³S,4S)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridinacicloudnecafan-5,7-diona



Etapa 1: Síntesis de metil (S)-1-((S)-3-(5-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato

A una solución de (S)-3-(5-bromo-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (9 g, 13,522 mmol), metil (S)-1-((S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (7,14 g, 16,226 mmol) y K₂CO₃ (8,41 g, 60,849

mmol) en tolueno (90 mL), dioxano (60 mL) y H₂O (30 mL) se añadió y Pd(dtbpf)Cl₂ (2,97 g, 4,057 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 3 h y luego H₂O fría (1 L). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 500 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 300 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (9 g, 67% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₁H₇₁F₃N₈O₈: 981,54; experimental: 981,3.

Etapas 2: Síntesis de ácido (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico

A una solución de metil (S)-1-((S)-3-(5-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (9 g, 9,173 mmol) en THF (70 mL) y H₂O (50 mL) a 0 °C se añadió LiOH•H₂O (0,88 g, 36,692 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se neutralizó a pH 7 con HCl (ac.). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 200 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (7,5 g, 88% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₄₈H₆₇F₃N₈O₇: 925,52; experimental: 925,6.

Etapas 3: Síntesis de *ter*-butil ((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)carbamato

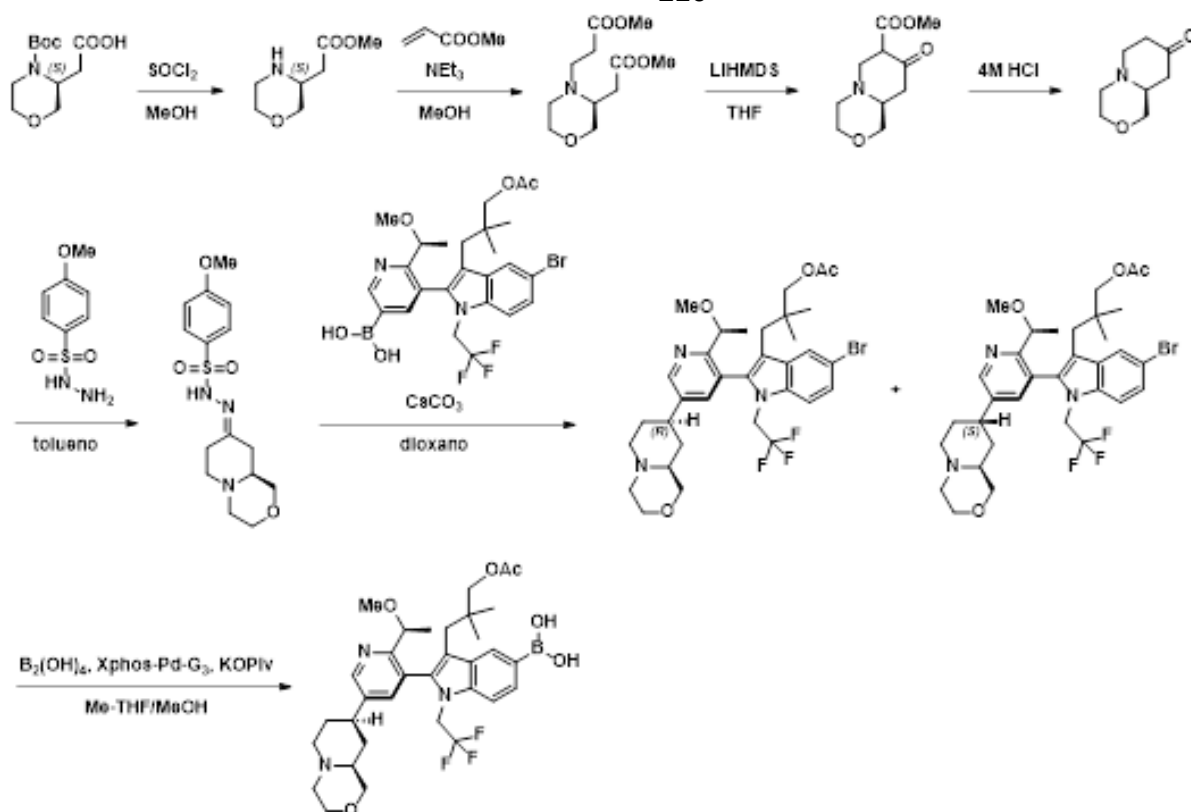
A una solución de ácido (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (7,5 g, 8,107 mmol) y DIPEA (41,91 g, 324,280 mmol) en DCM (750 mL) a 0 °C se añadió EDCI (46,62 g, 243,210 mmol) y HOBt (16,57 g, 48,642 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego H₂O fría (1 L) se añadió. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 500 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

(20% EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (6 g, 73% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{48}H_{65}F_3N_8O_6$: 907,51; experimental: 907,6

Etapas 4: Síntesis de (6³S,4S)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridinacicloundecafan-5,7-diona

A una solución de *ter*-butil ((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)carbamato (2 g, 2,205 mmol) en DCM (15 mL) a 0 °C se añadió TFA (15 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y luego la mezcla se alcalinizó a pH 8 con NaHCO₃ sat. (ac.). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (1,65 g, 83% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{43}H_{57}F_3N_8O_4$: 807,46; experimental: 807,7.

Intermedio 31. Síntesis de ácido (3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((8R,9aS)-octahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-5-il)borónico



Etapa 1: Síntesis de (S)-2-(morfolin-3-il)acetato de metilo

- 5 A una solución de ácido (S)-2-(4-(*ter*-butoxicarbonil)morfolin-3-il)acético (41,5 g, 169,198 mmol) en MeOH (415 mL) a temperatura ambiente se le agregó SOCl_2 (415 mL, 5721,251 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (38 g, bruto) como sólido. LCMS (ESI) m/z $[M + H]$ calculado para $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_3$: 160,10; experimental: 160,0.

10

Etapa 2: Síntesis de (S)-3-(3-(2-metoxi-2-oxoetil)morfolino)propanoato de metilo

- 15 A una solución de (S)-2-(morfolin-3-il)acetato de metilo (38 g, 238,716 mmol) y NEt_3 (72,47 g, 716,148 mmol) en MeOH (380 mL) a temperatura ambiente se le agregó acrilato de metilo (41,10 g, 477,432 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida para proporcionar el producto deseado (75 g, bruto) como sólido. LCMS (ESI) m/z $[M + H]$ calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_5$: 246,13; experimental: 246,0.

Etapa 3: Síntesis de (9aS)-8-oxooctahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-7-carboxilato de metilo

A una solución de (S)-3-(3-(2-metoxi-2-oxoetil)morfolino)propanoato de metilo (75 g, 305,779 mmol) en 750 mL de THF a -78 °C se le agregó LiHMDS (611 ml, 611,558 mmol) por goteo. La mezcla resultante se agitó durante 3 h más a -78 °C. Luego, la reacción se inactivó mediante adición de NH₄Cl sat. (500 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 200 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado (38 g, bruto) como sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para C₁₀H₁₆NO₄: 214,11; experimental: 214,0.

10 *Etapa 4: Síntesis de (S)-hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ona*

Una solución de (9aS)-8-oxooctahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-7-carboxilato de metilo (38 g, 178,209 mmol, 1 equiv) en HCl 4M (380 mL) se agitó durante 3 h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se neutralizó hasta pH 7 con NaHCO₃ (ac.). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4 x 500 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 200 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado (22,4 g, bruto) como sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para C₈H₁₄NO₂: 156,10; experimental: 155,9.

20 *Etapa 5: Síntesis de (S,E)-N'-(hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-iliden)-4-metoxibencenosulfonohidrazida*

A una solución de (S)-hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ona (22,4 g, 144,333 mmol) en tolueno (224 mL) se le agregó 4-metoxibencenosulfonohidrazida (29,19 g, 144,333 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C y se agitó durante 1 h. Luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (50% de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado (31 g, 66% de rendimiento) como aceite. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para C₁₅H₂₁N₃O₄S: 340,13; experimental: 340,0.

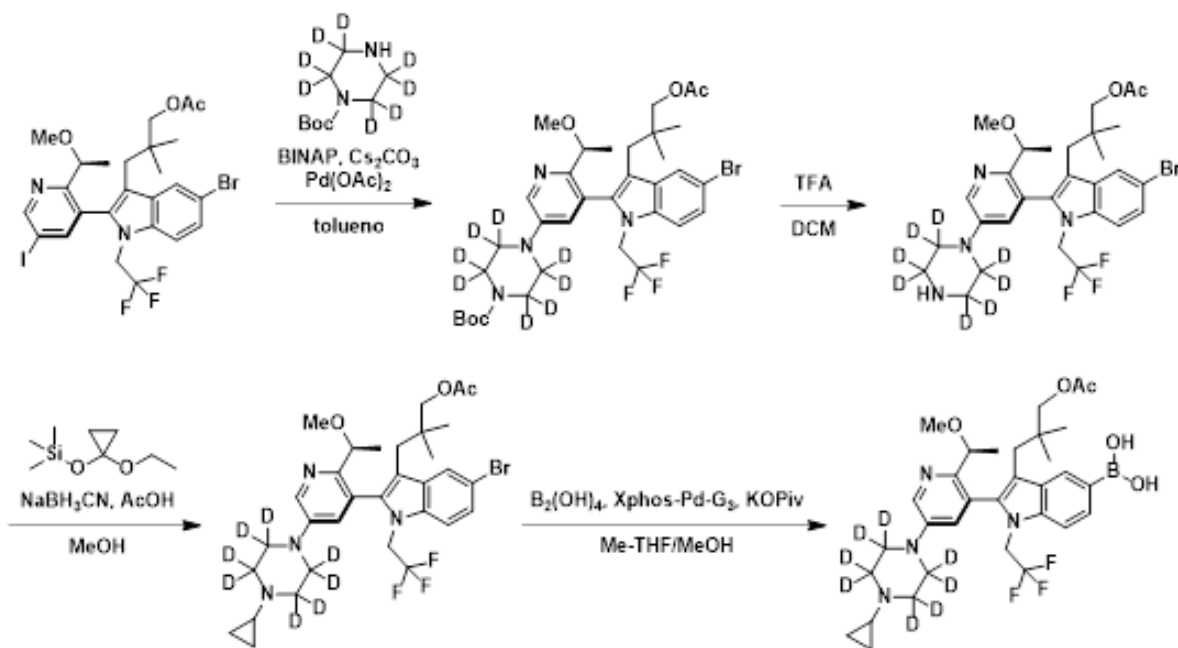
30 *Etapa 6: Síntesis de acetato de 3-(5-bromo-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((8R,9aS)-octahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo y acetato de 3-(5-bromo-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((8S,9aS)-octahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo*

A una solución de (S,E)-N'-(hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-iliden)-4-metoxibencenosulfonohidrazida (31 g, 100,174 mmol) y Cs₂CO₃ (48,96 g, 150,261 mmol) en dioxano (290 mL) se le agregó ácido (S)-(5-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-5-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)borónico (117,25 g, 200,348 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se inactivó con H₂O (500 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 200 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% de MeOH/DCM) para proporcionar una mezcla de diastereómeros (38 g, 61% de rendimiento) como aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (10→50% de MeCN/H₂O (10 mmol/L de NH₄HCO₃)) para proporcionar acetato de 3-(5-bromo-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((8R,9aS)-octahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (26 g) y acetato de 3-(5-bromo-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((8S,9aS)-octahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (11 g) como aceites. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para C₃₃H₄₂BrF₃N₃O₄: 680,23; experimental: 680,3.

Etapa 7: Síntesis de ácido (3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((8R,9aS)-octahidropirido[2,1-c][1,4]oxazi-8-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-5-il)borónico

A una solución de acetato de 3-(5-bromo-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((8R,9aS)-octahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (4,29 g, 6,303 mmol) y B₂(OH)₄ (0,68 g, 7,564 mmol) en 2-metilTHF (26,4 mL) y MeOH (8,8 mL) a temperatura ambiente se le agregó XPhos Pd G3 (0,16 g, 0,189 mmol) y KO₂Piv (1,77 g, 12,606 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó luego con H₂O (3 x 100 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (5,2 g, bruto) como sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para C₃₃H₄₃BF₃N₃O₆: 646,33; experimental: 646,0.

Intermedio 32. Síntesis de ácido (S)-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-5-il)borónico



Etapas 1: Síntesis de (S)-4-(5-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-5-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato-2,2,3,3,5,5,6,6-*d*₈ de *ter*-butilo

5

A una solución de acetato de (S)-3-(5-bromo-2-(5-yodo-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil (5 g, 7,493 mmol) y piperazin-1-carboxilato-2,2,3,3,5,5,6,6-*d*₈ de *ter*-butilo (1,31 g, 6,744 mmol) y Pd(OAc)₂ (168,22 mg, 0,749 mmol) en tolueno (35 mL) a temperatura ambiente se le agregó BINAP (233,28 mg, 0,375 mmol) y Cs₂CO₃ (8,54 g, 26,226 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 82 °C. La mezcla se enfrió luego hasta temperatura ambiente, se inactivó con H₂O (300 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (70% EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (4,2 g, 69% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₃₄H₃₆D₈BrF₃N₄O₅: 733,30; experimental: 735,2

15

Etapas 2: Síntesis de acetato de (S)-3-(5-bromo-2-(2-(1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-*d*₈)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo

20

A una solución de (S)-4-(5-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-5-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato-2,2,3,3,5,5,6,6-*d*₈ de *ter*-butilo (2 g, 2,726 mmol) en DCM (14 mL) a 0 °C se le agregó TFA (7 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 min y luego se

alcalinizó a pH 8 con NaHCO₃ sat. (ac.). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 30 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado (1,8 g, 70% de rendimiento) como sólido, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₂₉H₂₈D₈BrF₃N₄O₃: 633,25; experimental: 633,3

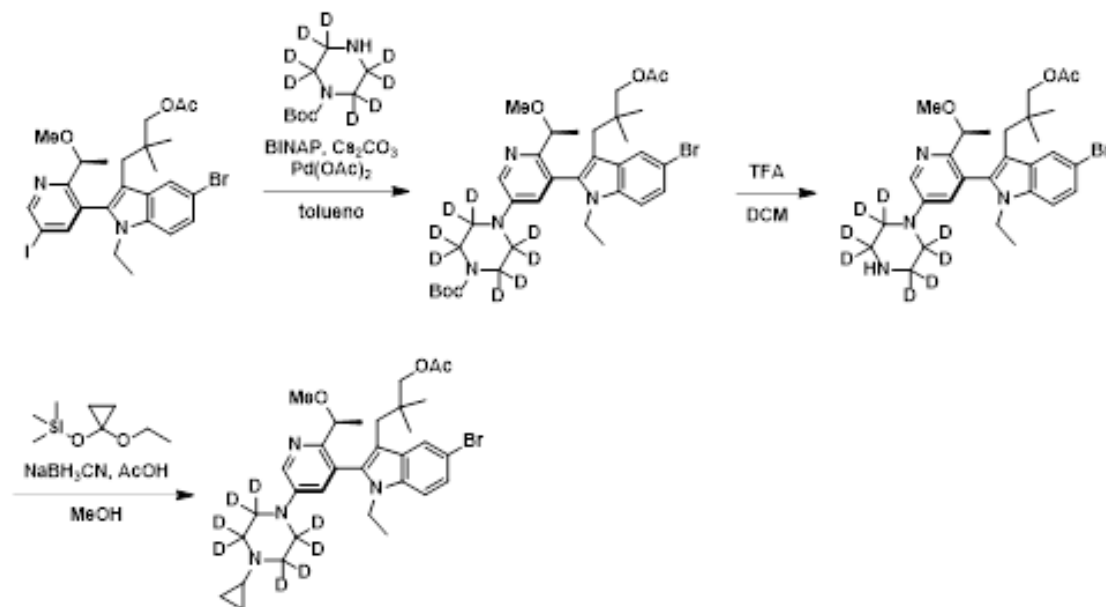
Etapa 3: Síntesis de acetato de (S)-3-(5-bromo-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo

A una solución de acetato de (S)-3-(5-bromo-2-(2-(1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (1,6 g, 2,525 mmol) en MeOH (16 mL) a 0 °C se le agregó AcOH (0,45 g, 7,575 mmol) y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (1,10 g, 6,313 mmol). La solución se agitó durante 1 h a 0 °C y luego se le agregó NaBH₃CN (0,48 g, 7,575 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C y luego se le agregó NH₄Cl sat. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 50 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (1,4 g, 82% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₃₂H₃₂D₈BrF₃N₄O₃: 673,28; experimental: 673,3.

Etapa 4: Síntesis de ácido (S)-3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)borónico

A una solución de acetato de (S)-3-(5-bromo-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (1,56 g, 2,316 mmol) y B₂(OH)₄ (249,13 mg, 2,779 mmol) en MeOH (3 mL) y 2-metilTHF (9 mL) a temperatura ambiente se le agregó XPhos Pd G3 (117,61 mg, 0,139 mmol) y KO₂Piv (648,41 mg, 4,632 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se inactivó mediante la adición de H₂O (10 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 30 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (2% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (1,72 g, 70% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₃₂H₃₄D₈BF₃N₄O₅: 639,38; experimental: 639,4.

Intermedio 33. Síntesis de acetato de (S)-3-(5-bromo-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo



5

Etapas 1: Síntesis de (S)-4-(5-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-5-bromo-1-etil-1H-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8 de *ter*-butilo

A una solución de acetato de (S)-3-(5-bromo-1-etil-2-(5-yodo-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (5 g, 7,493 mmol) y piperazin-1-carboxilato-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8 de *ter*-butilo (0,51 g, 2,609 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,03 g, 0,130 mmol) en tolueno (16 mL) a temperatura ambiente se le agregó BINAP (0,16 g, 0,261 mmol) y Cs_2CO_3 (2,55 g, 7,827 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 75 °C y luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con H_2O (500 mL) a 0 °C y se extrajo con DCM (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (8% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (1,20 g, 62% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{D}_8\text{BrN}_4\text{O}_5$: 679,33; experimental: 379,3.

Etapas 2: Síntesis de acetato de (S)-3-(5-bromo-1-etil-2-(2-(1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo

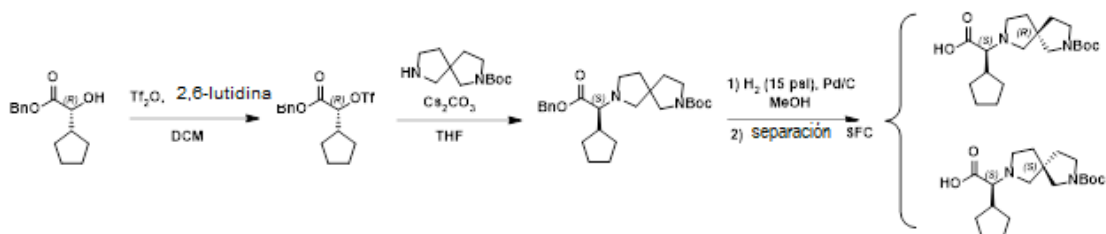
A una solución de (S)-4-(5-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-5-bromo-1-etil-1H-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8 de *ter*-butilo (1,2 g, 1,765 mmol) en DCM

(6 mL) a 0 °C se le agregó TFA (2,7 mL). La mezcla resultante se agitó durante 3 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se basificó hasta pH 8 con NaHCO₃ sat. (ac). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante prep-TLC (9% de MeOH/DCM) proporcionó el producto deseado (1,0 g, 88% de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₂₉H₃₁D₈BrN₄O₃: 579,28; experimental: 579,3.

Etapas 3: Síntesis de acetato de (S)-3-(5-bromo-2-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-*d*₈)-2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo

A una solución de acetato de (S)-3-(5-bromo-1-*etil*-2-(2-(1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-*d*₈)piridin-3-il)-1-*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (1,2 g, 2,070 mmol) en MeOH (12 mL) a 0 °C se le agregó AcOH (1,24 g, 20,70 mmol); (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (541,34 mg, 3,105 mmol) y NaBH₃CN (1,30 g, 20,700 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y luego se le agregó NH₄Cl sat. a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1200 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (9% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (1,0 g, 78% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₃₂H₃₅D₈BrN₄O₃: 619,31; experimental: 619,3.

Intermedio A-1 y A-2: Síntesis de ácido (S)-2-((R)-7-(*ter*-butoxicarbonil)-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)-2-ciclopentilacético y (S)-2-((S)-7-(*ter*-butoxicarbonil)-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)-2-ciclopentilacético



Etapas 1: Síntesis de bencil (R)-2-ciclopentil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)acetato

A una solución de bencil (R)-2-ciclopentil-2-hidroxiacetato (3 g, 12,8 mmol) en DCM (50 mL) se añadió

Tf₂O (3,79 g, 13,44 mmol) y 2,6-lutidina (1,51 g, 14,09 mmol) a 0 °C bajo N₂ y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. El residuo se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto, que se usó directamente sin purificación adicional.

Etapa 2: Síntesis de *ter*-butil 7-((*S*)-2-(benciloxi)-1-ciclopentil-2-oxoetil)-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-carboxilato

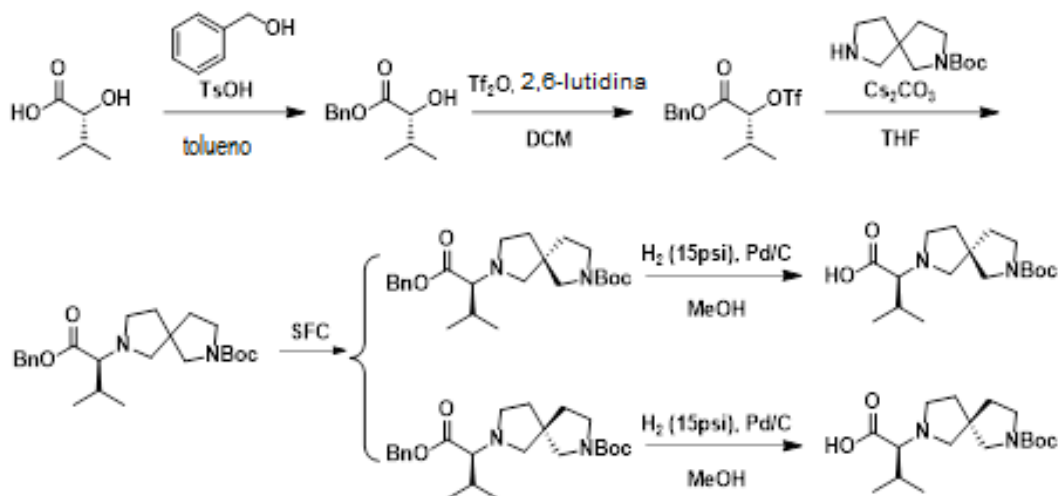
A una solución de bencil (*R*)-2-ciclopentil-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)acetato (4,86 g, 13,26 mmol) en THF (20 mL) se añadió *ter*-butil 2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-carboxilato (2 g, 8,84 mmol) y Cs₂CO₃ (8,64 g, 26,51 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El residuo se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 40 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20→100% EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto (2,6 g, 66% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₂₆H₃₈N₂O₄: 443,3; experimental: 443,2.

Etapa 3: Síntesis de ácido (*S*)-2-((*R*)-7-(*ter*-butoxicarbonil)-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)-2-ciclopentilacético y ácido (*S*)-2-((*S*)-7-(*ter*-butoxicarbonil)-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)-2-ciclopentilacético

A una solución de *ter*-butil 7-((*S*)-2-(benciloxi)-1-ciclopentil-2-oxoetil)-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-carboxilato (2,6 g, 5,87 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió Pd/C (0,5 g, 10% sobre carbón p/p) bajo una atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó y se purgó con H₂. La mezcla se agitó bajo H₂ (15 psi) a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se disolvió en EtOAc (5 mL) y la mezcla se agitó durante 10 min. A continuación, la mezcla se filtró y la torta filtrante se secó a presión reducida. El sólido se purificó mediante separación por SFC (CO₂/MeOH (0,1% NH₄O)) para proporcionar ácido (*S*)-2-((*R*)-7-(*ter*-butoxicarbonil)-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)-2-ciclopentilacético (450 mg, 22% de rendimiento) y ácido (*S*)-2-((*S*)-7-(*ter*-butoxicarbonil)-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)-2-ciclopentilacético (450 mg, 22% de rendimiento).

Intermedio A-3 y A-4: ácido (*S*)-2-((*S*)-7-(*ter*-butoxicarbonil)-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)-

3-metilbutanoico y ácido (S)-2-((R)-7-(ter-butoxicarbonil)-2,7diazaspiro[4,4]nonan-2-il)-3-metilbutanoico



5

Etapa 1: Síntesis de bencil (R)-2-hidroxi-3-metilbutanoato

A una solución agitada de alcohol bencílico (19,22 g, 177,77 mmol) en tolueno (200 mL) se añadió TsOH•H₂O (2,92 g, 16,93 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla se agitó a 80 °C durante 30 min, la mezcla luego se enfrió hasta temperatura ambiente y ácido (R)-2-hidroxi-3-metilbutanoico (20 g, 169,30 mmol, 1 eq) se añadió. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto crudo en forma de aceite incoloro. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20→100% EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto (25 g, 71% de rendimiento) en forma de un aceite.

15

Etapa 2: Síntesis de bencil (R)-3-metil-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)butanoato

A solución de bencil (R)-2-hidroxi-3-metilbutanoato (15 g, 72,03 mmol) en DCM (225 mL) se enfrió hasta 0 °C y luego se trató con Tf₂O (21,34 g, 75,63 mmol) y 2,6-lutidina (8,49 g, 79,23 mmol) bajo N₂. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se añadió a H₂O (300 mL). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 mL), se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5→10% EtOAc/éter de petróleo: EtOAc) para

20

obtener el producto (20 g, 82% de rendimiento) en forma de un aceite.

Etapas 3: Síntesis de *ter*-butil 7-((*S*)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-carboxilato

5

A una solución de bencil (*R*)-3-metil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)butanoato (20 g, 58,77 mmol) y *ter*-butil 2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-carboxilato (11,08 g, 48,97 mmol), Cs₂CO₃ (47,87 g, 146,92 mmol) en THF (300 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y la torta filtrante se lavó con THF (3 x 100 mL). A continuación, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto crudo en forma de un aceite. The oil se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10→30% EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto (13,2 g, 64% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₂₄H₃₇N₂O₄: 417,27; experimental: 417,2

10

Etapas 4: Síntesis de *ter*-butil (*S*)-7-((*S*)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-carboxilato y *ter*-butil (*R*)-7-((*S*)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-carboxilato

15

El *ter*-butil 7-((*S*)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-carboxilato (10 g) se purificó por separación SFC para obtener *ter*-butil (*S*)-7-((*S*)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-carboxilato (3,4 g) y *ter*-butil (*R*)-7-((*S*)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-carboxilato (3,9 g).

20

Etapas 5: Síntesis de ácido (*S*)-2-((*R*)-7-(*ter*-butoxicarbonil)-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)-3-metilbutanoico

25

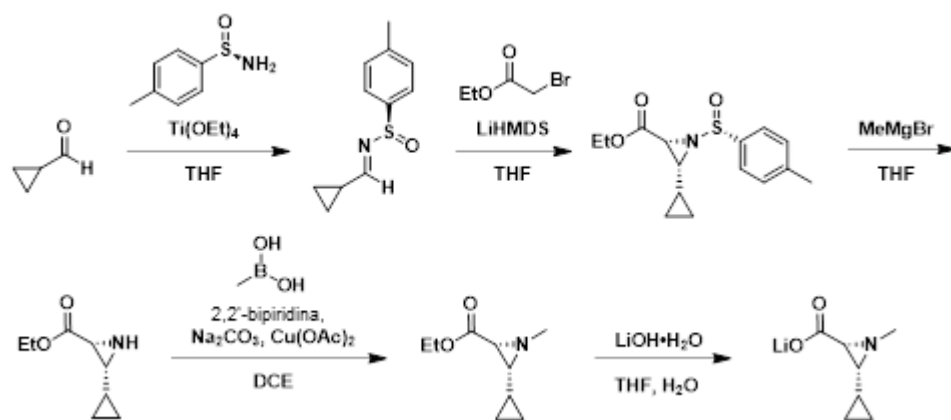
A una solución de *ter*-butil (*R*)-7-((*S*)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-carboxilato (2,5 g, 6,00 mmol) en MeOH (25 mL) se añadió Pd/C (1,5 g, 10% de pureza) bajo Ar. La suspensión se desgasificó a presión reducida y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó bajo H₂ (15 psi) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto (1,9 g, crudo) en forma de un sólido.

30

Etapas 6: Síntesis de (*S*)-2-((*S*)-7-(*ter*-butoxicarbonil)-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)-3-metilbutanoico

A una solución de *ter*-butil (S)-7-((S)-1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-carboxilato (3 g, 7,20 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió Pd/C (1 g, 10% de pureza) bajo Ar. La suspensión se desgasificó a presión reducida y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó bajo H₂ (15 psi) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto (2,3 g, 98% de rendimiento) en forma de sólido.

Intermedio B-1: Síntesis de (2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carboxilato de litio



Etapa 1: Síntesis de (R,E)-N-(ciclopropilmetilen)-4-metilbencenosulfonamida

A una solución de ciclopropancarbaldehído (6 g, 85,60 mmol) en THF (120 mL) se añadió (R)-4-metilbencenosulfonamida (13,29 g, 85,60 mmol) y Ti(OEt)₄ (39,05 g, 171,21 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla se agitó a 75 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en salmuera/H₂O (1:1, 600 mL) a 0–15 °C. La mezcla se filtró a través de un taco de Celite y el taco se lavó con EtOAc (6 x 200 mL). Los filtrados combinados se extrajeron con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. (0→10% EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto (14,6 g, 82% de rendimiento) en forma de un sólido.

Etapa 2: Síntesis de (2R,3R)-3-ciclopropil-1-((R)-p-tolilsulfinil)aziridin-2-carboxilato de etilo

A una solución de etil 2-bromoacetato (23,52 g, 140,86 mmol) en THF (700 mL) se añadió LiHMDS (1

M, 140,86 mL) a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 10 min bajo N_2 . La mezcla se agitó a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 min. A solución de (*R,E*)-*N*-(ciclopropilmetilene)-4-metilbencensulfonamida (14,6 g, 70,43 mmol) en THF (150 mL) se añadió a la reacción solución a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 10 min. A continuación, la mezcla se agitó a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h 20 min bajo N_2 . La mezcla de reacción se vertió en agua fría (1,2 L) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. (0→10% EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto (11 g, 53% de rendimiento) en forma de un aceite. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$: 294,11; experimental: 294,1.

Etapas 3: Síntesis de (2R,3R)-3-ciclopropilaziridin-2-carboxilato de etilo

Etil (2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-[(*R*)-*p*-tolilsulfinil]aziridin-2-carboxilato (6 g, 20,45 mmol) se disolvió en anhidro THF (300 mL). MeMgBr (3 M, 13,63 mL) se añadió gota a gota a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 40 min bajo N_2 . La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. NH_4Cl sat. ac. (90 mL) se añadió gota a gota a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. El baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. EtOAc (300 mL) se añadió y la capa orgánica se separó y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0→50% EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto en forma de un aceite.

Etapas 4: etil (2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carboxilato

A una solución de etil (2*R*,3*R*)-3-ciclopropilaziridin-2-carboxilato (400 mg, 2,58 mmol) en DCE (8 mL) se añadió ácido metilborónico (462,85 mg, 7,73 mmol), 2,2'-bipiridina (402,54 mg, 2,58 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (468,14 mg, 2,58 mmol) y Na_2CO_3 (819,54 mg, 7,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 40 h. La mezcla se vertió en NH_4Cl ac. (15 mL) y se extrajo con DCM (3 x 15 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0→50% EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto (230 mg, 53% de rendimiento) en forma de un aceite. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_2$: 170,1; experimental: 170,1.

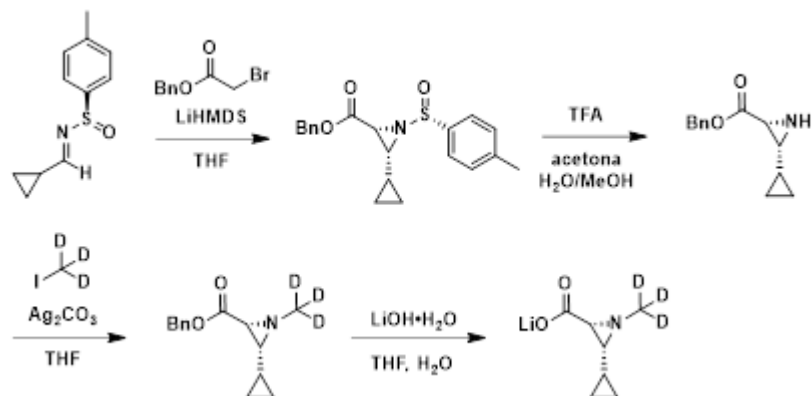
Etapas 5: (2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carboxilato de litio

A una solución de etil (2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carboxilato (230 mg, 1,36 mmol) en THF

(2 mL) se añadió una solución de LiOH•H₂O (114,07 mg, 2,72 mmol) en H₂O (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El pH se ajustó a aproximadamente 8 con 0,5 N HCl a 0 °C y la solución se liofilizó directamente para dar el producto (230 mg, crudo) en forma de un sólido.

5

Intermedio B-2: Síntesis de (2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-(metil-*d*₃)aziridin-2-carboxilato de litio



10 **Etap 1:** Síntesis de (2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-((*R*)-*p*-tolilsulfonil)aziridin-2-carboxilato de bencilo. La preparación de (2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-((*R*)-*p*-tolilsulfonil)aziridin-2-carboxilato de bencilo puede lograrse mediante el uso de un procedimiento comparable tal como se describe para el Intermedio B-1, Etapa 2, mediante el uso de materiales de partida disponibles en el mercado.

15 A una solución de (*R*)-*N*-(ciclopropilmetiliden)-4-metilbencenosulfonamida (100 g, 482,4 mmol) y 2-bromoacetato de bencilo (143,66 g, 627,1 mmol) en THF (1 L) a -60 °C se le agregó LiHMDS (627,1 mL, 627,1 mmol) por goteo durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a -40 °C durante 1,5 h y luego se le agregó H₂O fría (1,5 L). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 1 L) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2 x 2 L) y salmuera (2 L), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado (137 g, 80% de rendimiento) como aceite.

20

Etap 2: Síntesis (2*R*,3*R*)-3-ciclopropilaziridin-2-carboxilato de bencilo

25

A una solución de (2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-((*R*)-*p*-tolilsulfonil)aziridin-2-carboxilato de bencilo (60 g, 168,80 mmol) en acetona (786 mL), H₂O (131 mL) y MeOH (102 mL) a 0 °C se le agregó TFA (96,24 g, 844,0

mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 60 min y luego la mezcla de reacción se agregó a NH₃•H₂O (500 mL de NH₃•H₂O al 28% en 1 L de H₂O) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 700 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 400 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (9% EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto deseado. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₁₃H₁₅NO₂ 218,12; experimental: 218,3.

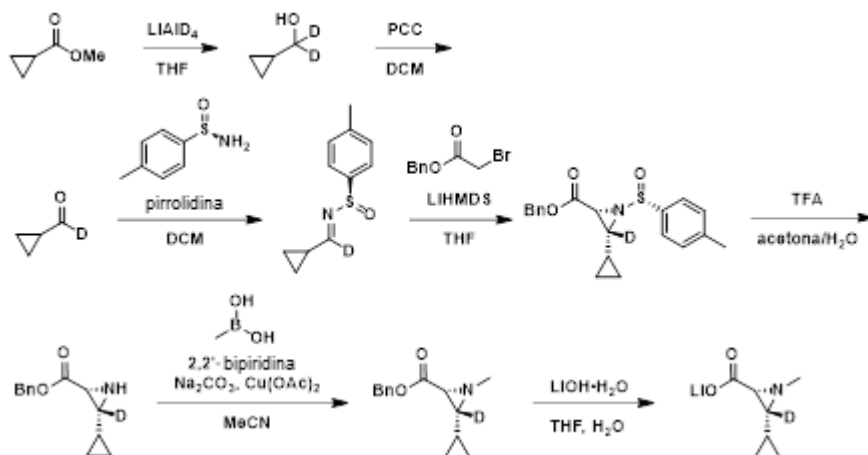
Etapas 3: Síntesis de (2R,3R)-3-ciclopropil-1-(metil-d₃)aziridin-2-carboxilato de bencilo

10 A una solución de (2R,3R)-3-ciclopropilaziridin-2-carboxilato de bencilo (3,0 g, 13,81mmol) en THF (50 mL) a 0 °C se le agregó 4Å MS (3 g) y Ag₂CO₃ (9,45 g, 34,54 mmol), CD₃I (5,0 g, 34,54 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se extrajo luego con EtOAc (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante
15 cromatografía en fase inversa (20→60% MeCN/H₂O) para obtener el producto deseado (1,80 g, 56% de rendimiento) en forma de aceite. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₁₄H₁₄D₃NO₂ 235,15; experimental: 235,2.

Etapas 4: Síntesis de (2R,3R)-3-ciclopropil-1-(metil-d₃)aziridin-2-carboxilato de litio

20 A una solución de (2R,3R)-3-ciclopropil-1-(metil-d₃)aziridin-2-carboxilato de bencilo (1,80 g, 7,69 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C se le agregó una solución de LiOH•H₂O (0,48 g, 11,54 mmol) en H₂O (20 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después H₂O (40 mL). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y luego la fase acuosa se concentraron a presión reducida para
25 proporcionar el producto deseado (1,0 g, 87% de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₇H₈D₃NO₂ 145,11; experimental: 145,2.

Intermedio B-3: Síntesis de (2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carboxilato-3-*d* de litio



Etapa 1: Síntesis de ciclopropilmetan- d_2 -ol

- 5 A una solución de ciclopropanocarboxilato de metilo (20 g, 199,77 mmol) en THF (200 mL) a $-19\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le agregó LiAlD_4 (10,30 mL, 199,77 mmol) durante 2,5 h. La mezcla de reacción se agitó a $-19\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y luego se agregó H_2O (20 mL) y una solución de NaOH al 15% (20 mL). Se agregó más H_2O (60 mL) y luego se filtró la mezcla. El filtrado se extrajo con DCM (1000 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado (12,3 g, 83% de rendimiento) como aceite.

Etapa 2: Síntesis de ciclopropanocarbaldehído- d

- 15 A una solución de ciclopropilmetan- d_2 -ol (12 g, 161,90 mmol) en DCM (120 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le agregó PCC (52,35 g, 242,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a $16\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 18 h y luego se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (5 g, bruto) como aceite.

Etapa 3: Síntesis de (R,E)-N-(ciclopropilmetileno- d)-4-metilbencenosulfonamida

- 20 A una suspensión de 4 Å MS (3,6 g) en DCM (18 mL) se le agregó ciclopropanocarbaldehído- d (4,95 g, 69,58 mmol), seguido por pirrolidina (96,80 μL , 1,16 mmol) y (R)-4-metilbencenosulfonamida (3,6 g, 23,19 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Luego, la mezcla de reacción se filtró y las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0→17% EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (4,42 g, 92% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{DNOS}$: 209,09; experimental: 209,1.

Etapa 4: Síntesis de (2R,3R)-3-ciclopropil-1-((R)-p-tolilsulfinil)aziridin-2-carboxilato-3-d de bencilo

A una solución de 2-bromoacetato de bencilo (879,78 mg, 3,84 mmol) en THF (16,4 mL) se le agregó LiHMDS (1 M, 3,84 mL) a -70 °C durante 20 min bajo N₂ y luego la mezcla se agitó a -70 °C durante 1 h. Se agregó una solución de (R,E)-N-(ciclopropilmetilen-d)-4-metilbencenosulfonamida (0,4 g, 1,92 mmol) en THF (3,6 mL) a la mezcla de reacción a -70 °C durante 20 min. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 h y luego se vertió en H₂O fría (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. (0→17% EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado (354,7 mg, 52% de rendimiento) en forma de aceite. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₂₀H₂₀DNO₃S: 357,14; experimental: 357,2.

Etapa 5: Síntesis de (2R,3R)-3-ciclopropilaziridin-2-carboxilato-3-d de bencilo

A una solución de (2R,3R)-3-ciclopropil-1-((R)-p-tolilsulfinil)aziridin-2-carboxilato-3-d de bencilo (350 mg, 854,24 μmol) en acetona (4 mL) y H₂O (662 μL) a 0 °C se le agregó TFA (316,2 μL, 4,27 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h y luego se le agregó NH₃•H₂O (0,92 mL, 25%). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se filtraron, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0→17% de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado (133 mg, 65% de rendimiento) en forma de aceite. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₁₃H₁₄DNO₂: 219,12; experimental: 219,2.

Etapa 6: Síntesis de (2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carboxilato-3-d de bencilo

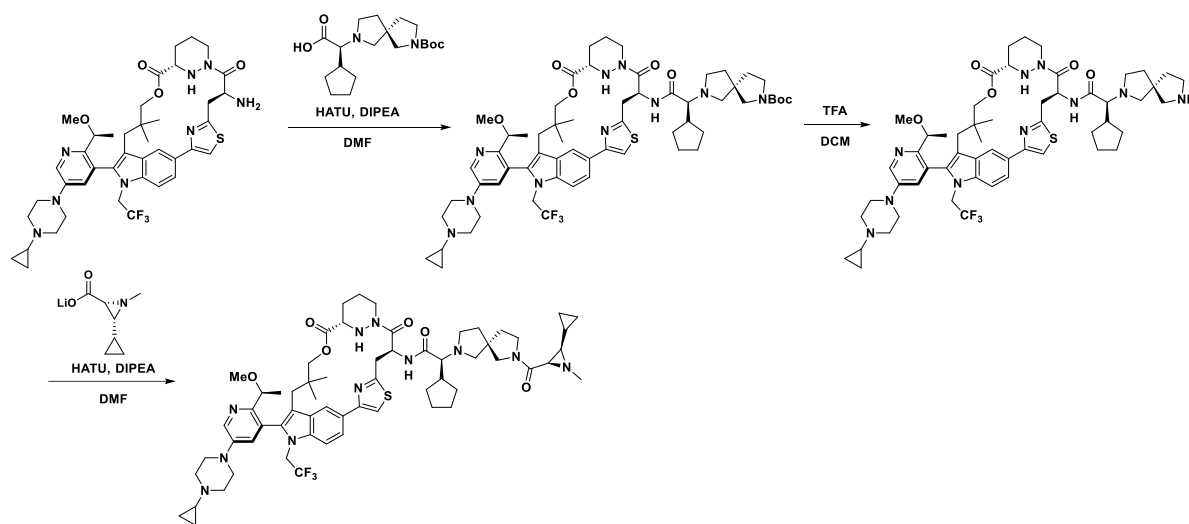
A una solución de (2R,3R)-3-ciclopropilaziridin-2-carboxilato-3-d de bencilo (100 mg, 458,15 μmol) en MeCN (2 mL) se le agregó ácido metilborónico (82,27 mg, 1,37 mmol), 2,2'-bipiridina (71,56 mg, 458,15 μmol), Cu(OAc)₂ (83,22 mg, 458,15 μmol), Na₂CO₃ (145,68 mg, 1,37 mmol) y 4 Å MS (400 mg). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 10 h. La mezcla se vertió en NH₄Cl ac. (5 mL) y se extrajo con DCM (3 x 5 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (1→14% de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado

(72 mg, 63% de rendimiento) en forma de aceite. LCMS (ESI) m/z $[M + H]$ calculado para $C_{14}H_{16}DNO_2$: 233,14; experimental: 233,2.

Etapas 7: Síntesis de (2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carboxilato-3-*d* de litio

A una solución de (2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carboxilato-3-*d* de bencilo (0,77 g, 2,92 mmol) en THF (5,85 mL) y H_2O (1,85 mL) se le agregó LiOH• H_2O (244,81 mg, 5,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y luego se agregó H_2O (5 mL). La mezcla se liofilizó directamente para proporcionar el producto (570 mg, bruto) en forma de sólido.

Ejemplo A22: Síntesis de (2*S*)-2-ciclopentil-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-*N*-((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)acetamida



Etapas 1: Síntesis de (5*S*)-7-((1*S*)-1-ciclopentil-2-(((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo

A una solución agitada de (6³*S*,4*S*,*Z*)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-

tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloudenafano-5,7-diona (1,0 g, 1,236 mmol) y DIPEA (798,84 mg, 6,18 mmol) en DMF (10 mL) a 0 °C se le agregó ácido (S)-2-((S)-7-(*ter*-butoxicarbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-2-ciclopentilacético (653,5 mg, 1,854 mmol) y HATU (611 mg, 1,61 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (6% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (1,27 g, 90% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₀H₈₁F₃N₁₀O₇S 1143,61; experimental: 1143,3.

10 *Etapa 2: Síntesis de (2S)-2-ciclopentil-N-((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloudenafan-4-il)-2-((S)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetamida*

15 A una solución de (5S)-7-((1S)-1-ciclopentil-2-(((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloudenafan-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo (1,27 g, 1,11 mmol) en DCM (15 mL) a 0 °C se le agregó TFA (7 mL, 71,4 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y luego se concentró a presión reducida.

20 El residuo se disolvió en EtOAc (30 mL) y se ajustó a pH 8 con NaHCO₃ sat. (ac.). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (1,1 g, 95% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₅H₇₃F₃N₁₀O₅S 1043,55; experimental: 1043,7.

25

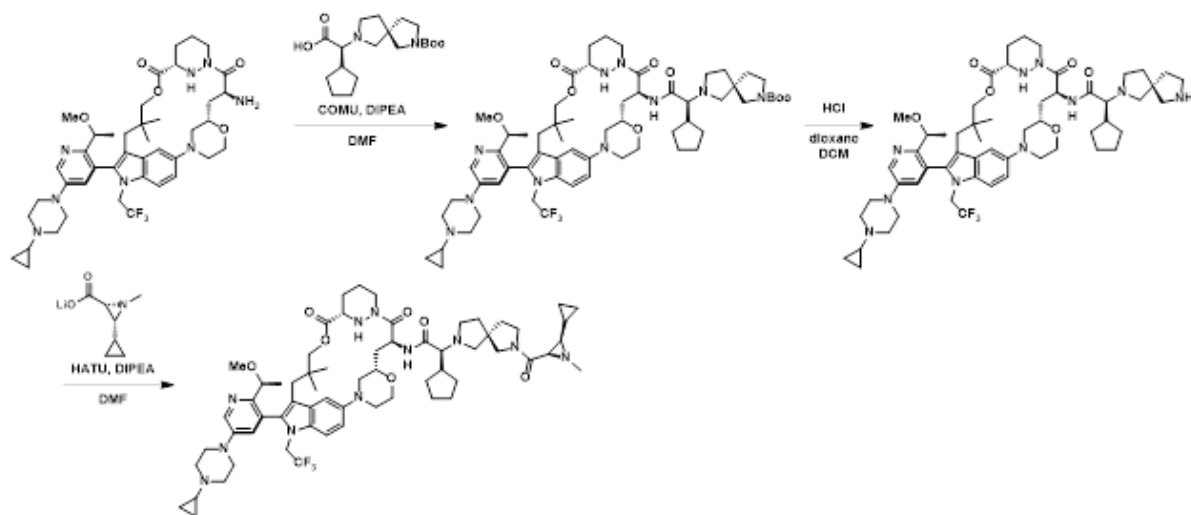
Etapa 3: Síntesis de (2S)-2-ciclopentil-2-((S)-7-((2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-N-((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloudenafan-4-il)acetamida

30

A una solución agitada de (2S)-2-ciclopentil-N-((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloudenafan-4-il)-2-((S)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetamida (610 mg, 0,585 mmol) y litio (2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carboxilato (169 mg,

1,150 mmol) en DMF (6 mL) 0 °C se le agregó DIPEA (755 mg, 5,85 mmol) y HATU (267 mg, 0,702 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición H₂O fría (30 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (MeCN/H₂O) para obtener el producto deseado (350 mg, 51% de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₂H₈₂F₃N₁₁O₆S 1166,62; experimental: 1166,7.

Ejemplo A26: Síntesis de (2S)-2-ciclopentil-2-((S)-7-((2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-N-((2²S,6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)acetamida



Etapas 1: Síntesis de (5S)-7-((1S)-1-ciclopentil-2-(((2²S,6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo

A una solución de (2²S,6³S,4S)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-5,7-diona (28 g, 34,43 mmol) y ácido (S)-2-((S)-7-(*ter*-butoxicarbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-2-ciclopentilacético (18,27 g, 51,76 mmol) en DMF (300 mL) a 0 °C se le agregó DIPEA (240,4 mL, 1,381 mol) y COMU (19,21g, 44,88 mmol). La mezcla resultante se agitó

durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con H₂O y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2150 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (10% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (24,4 g, 62% de rendimiento) en forma de un sólido.

5 LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₁H₈₇F₃N₁₀O₈ 1145,68; experimental: 1145,5.

Etapas 2: Síntesis de (2*S*)-2-ciclopentil-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicoundecafan-4-il)-2-((*S*)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetamida

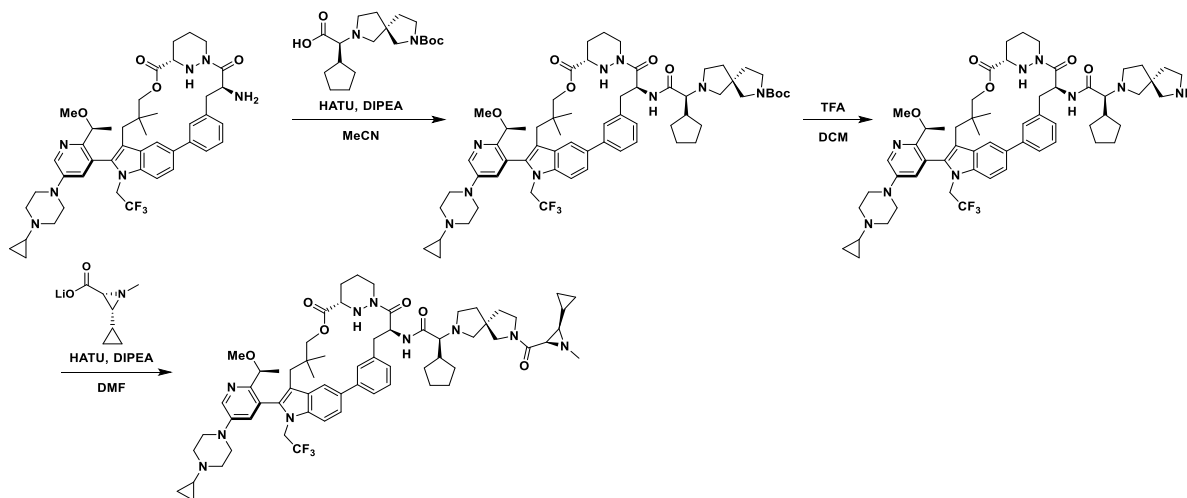
A una solución de (5*S*)-7-((1*S*)-1-ciclopentil-2-(((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicoundecafan-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo (27,2 g, 23,76 mol) en DCM (200 mL) a 0 °C se le agregó HCl en 1,4-dioxano (240 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego la mezcla se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (28 g, crudo) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₆H₇₉F₃N₁₀O₆ 1045,62; experimental: 1045,5.

Etapas 3: Síntesis de (2*S*)-2-ciclopentil-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicoundecafan-4-il)acetamida

A una solución de (2*S*)-2-ciclopentil-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicoundecafan-4-il)-2-((*S*)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetamida (22 g, 21,05 mmol), DIPEA (13,57 g, 0,105 mol) y (2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carboxilato de litio (6,18 g, 42,1 mmol) en DMF (400 mL) a 0 °C se le agregó HATU (8,79 g, 23,15 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla se extrajo luego con 10% de MeOH/DCM (3 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (MeCN/H₂O) para obtener el producto deseado (10,1 g, 41% de rendimiento) como

sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{63}H_{88}F_3N_{11}O_7$ 1168,69; experimental: 1168,8.

Ejemplo A6: Síntesis de (2S)-2-ciclopentil-2-((S)-7-((2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicoundecafan-4-il)acetamida



Etapas 1: Síntesis de (5S)-7-((1S)-1-ciclopentil-2-(((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicoundecafan-5,7-diona

A una solución de ácido (S)-2-((S)-7-(*tert*-butoxicarbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-2-ciclopentilacético (534,46 mg, 1,517 mmol) y DIPEA (734,89 mg, 5,688 mmol) en MeCN (10 mL) a 0 °C se le agregó una solución de (6³S,4S)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicoundecafan-5,7-diona (760 mg, 0,948 mmol) en MeCN (5 mL). A la mezcla se añadió una solución de HATU (468,44 mg, 1,232 mmol) en MeCN (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se extrajo luego con EtOAc (150 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (10% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (1,06 g, 93% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{63}H_{84}F_3N_9O_7$ 1136,65; experimental: 1136,4.

Etapa 2: Síntesis de (2S)-2-ciclopentil-*N*-((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)-2-((S)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetamida

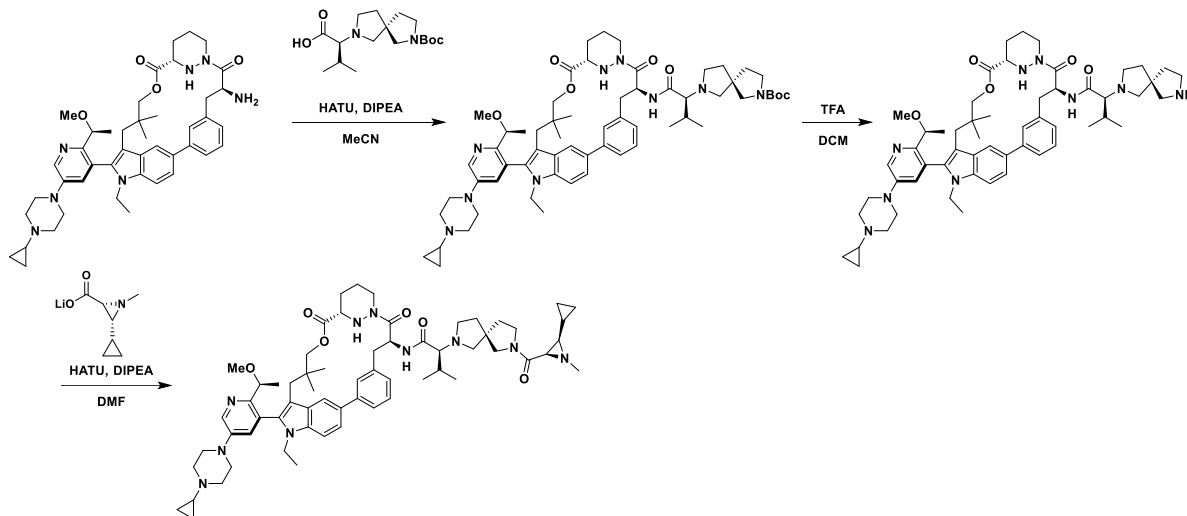
A una solución de (5S)-7-((1S)-1-ciclopentil-2-(((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo (1,03 g, 0,906 mmol) en DCM (16 mL) a 0 °C se le agregó TFA (4 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1h y luego se neutralizó a pH 7 con NaHCO₃ sat. (ac.). La mezcla resultante se extrajo con DCM (50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (890 mg, bruto) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₈H₇₆F₃N₉O₅ 1036,60; experimental: 1036,6.

Etapa 3: Síntesis de (2S)-2-ciclopentil-2-((S)-7-((2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-*N*-((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)acetamida

A una solución de (2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carboxilato de litio (113,48 mg, 0,772 mmol) y DIPEA (299,32 mg, 2,316 mmol) en DMF (4 mL) a 0 °C se le agregó una solución de HATU (190,79 mg, 0,502 mmol) en DMF (4 mL). A la mezcla se le agregó una solución de (2S)-2-ciclopentil-*N*-((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)-2-((S)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetamida (400 mg, 0,386 mmol) en DMF (4 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla se extrajo luego con EtOAc (100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (6% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (183 mg, 67% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₅H₈₅F₃N₁₀O₆ 1159,67; experimental: 1159,8.

Ejemplo A5: Síntesis de (2S)-2-((S)-7-((2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-

diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-*N*-((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)-3-metilbutanamida



5

Etapas 1: Síntesis de (5*S*)-7-((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo

10

A una solución de (6³*S*,4*S*)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-5,7-diona (500 mg, 0,668 mmol) y DIPEA (863,94 mg, 6,680 mmol) en MeCN (5 mL) a 0 °C se le agregó ácido (*S*)-2-((*S*)-7-(*ter*-butoxicarbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-3-metilbutanoico (327,32 mg, 1,002 mmol) y HATU (330,42 mg, 0,868 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (10% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (620 mg, 87% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₁H₈₅N₉O₇ 1056,67; experimental: 1056,9.

15

20

Etapas 2: Síntesis de (2*S*)-*N*-((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-

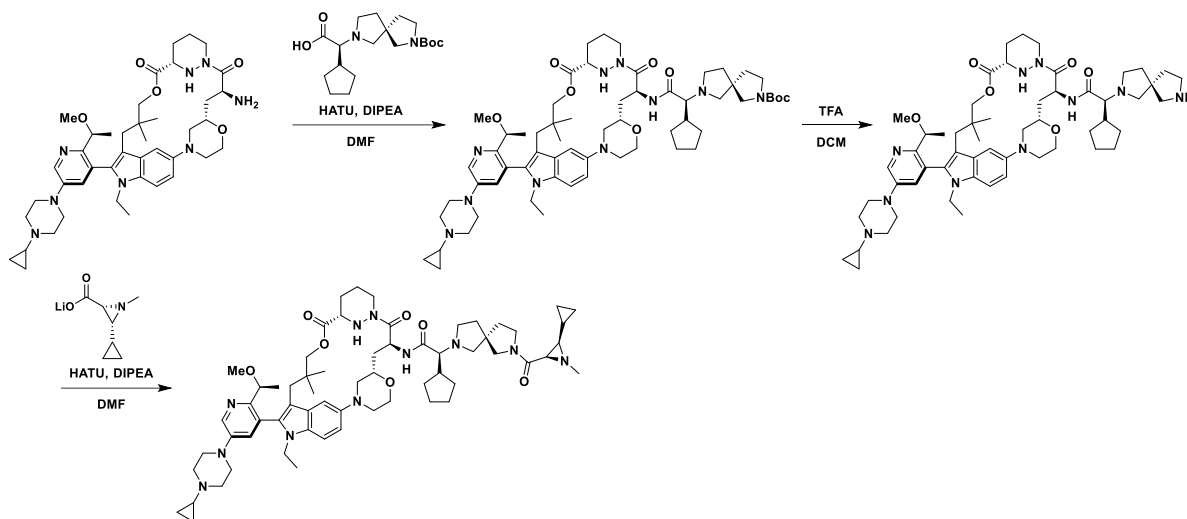
bencenacicloundecafan-4-il)-3-metil-2-((S)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)butanamida

Una solución de (5S)-7-((2S)-1-(((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo (610 mg, 0,577 mmol) y TFA (6,00 mL) en DCM (12 mL) a 0 °C se agitó durante 2 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó hasta pH 8 con NaHCO₃ sat. (aq) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (620 mg, bruto) en forma de sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₆H₇₇N₉O₅ 956,61; experimental: 956,8.

Etapas 3: Síntesis de (2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)-3-metilbutanamida

A una solución de (2S)-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)-3-metil-2-((S)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)butanamida (400 mg, 0,418 mmol) y DIPEA (270,30 mg, 2,090 mmol) en DCM (8 mL) a 0 °C se le agregó una solución de (2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carboxilato de litio (184,59 mg, 1,254 mmol) y COMU (232,88 mg, 0,543 mmol) en DCM (4 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2h. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (10% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (127,4 mg, 28% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₃H₈₆N₁₀O₆ 1079,68; experimental: 1079,9.

Ejemplo A27: Síntesis de (2S)-2-ciclopentil-2-((S)-7-((2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-N-((2²S,6³S,4S)-12-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)acetamida



Etapa 1: Síntesis de (5*S*)-7-((1*S*)-1-ciclopentil-2-(((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicoundecafan-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo

A una solución de ácido (*S*)-2-((*S*)-7-(*ter*-butoxicarbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-2-ciclopentilacético (236,07 mg, 0,670 mmol) y DIPEA (332,93 mg, 2,575 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C se le agregó HATU (235,07 mg, 0,618 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min. A la mezcla se agregó (2²*S*,6³*S*,4*S*)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-5,7-diona (390 mg, 0,515 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (0→100% de MeCN/NH₄HCO₃ en H₂O) para proporcionar el producto deseado (400 mg, 71% de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₁H₉₀N₁₀O₈ 1091,70; experimental: 1091,5.

Etapa 2: Síntesis de (2*S*)-2-ciclopentil-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicoundecafan-4-il)-2-((*S*)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetamida

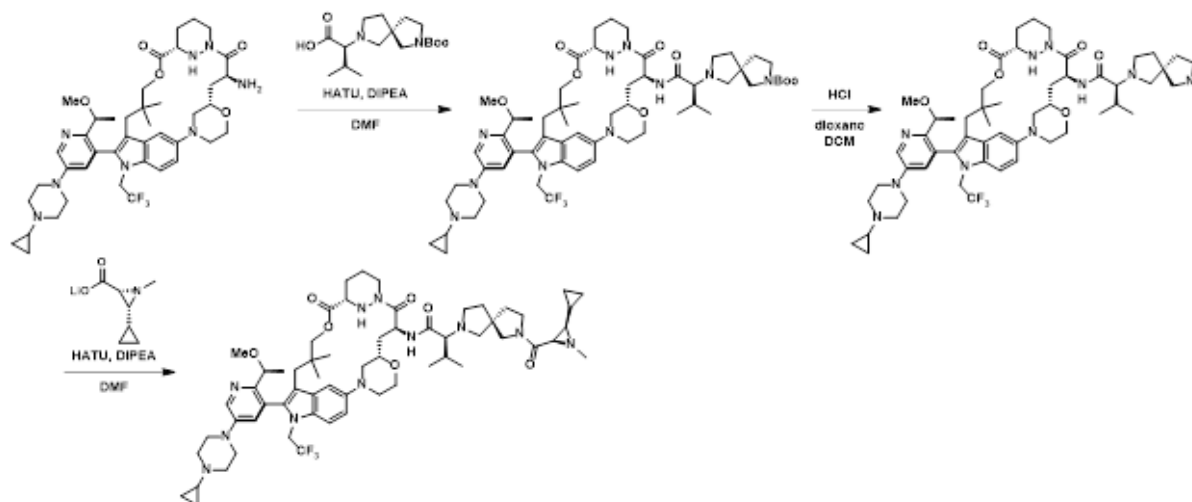
A una solución de (5*S*)-7-((1*S*)-1-ciclopentil-2-(((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-

metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-
 morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloudenecafan-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,7-
 diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo (400 mg, 0,366 mmol) en DCM (3 mL) a 0 °C se le
 agregó TFA (1,5 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión
 5 reducida y luego se neutralizó hasta pH 7 con NaHCO₃ sat. (ac). La mezcla resultante se extrajo con
 10% de MeOH/DCM (3 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10
 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el
 producto deseado (350 mg, 96% de rendimiento) en forma de sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado
 para C₅₆H₈₂N₁₀O₆ 991,65; experimental: 991,5.

Etapas 3: Síntesis de (2*S*)-2-ciclopentil-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-
 diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-12-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-
 3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-
 6(1,3)-piridazinacicloudenecafan-4-il)acetamida

A una solución de (2*S*)-2-ciclopentil-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-
 metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-
 morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloudenecafan-4-il)-2-((*S*)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-
 il)acetamida (350 mg, 0,353 mmol), DIPEA (456,30 mg, 3,530 mmol) y (2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-
 20 metilaziridin-2-carboxilato de litio (103,87 mg, 0,706 mmol) en DMF (7 mL) a 0 °C se le agregó HATU
 (201,37 mg, 0,529 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. El residuo se purificó
 mediante cromatografía de fase inversa (0→100% de MeCN/NH₄HCO₃ en H₂O) para proporcionar el
 producto deseado (93 mg, 21% de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para
 C₆₃H₉₁N₁₁O₇ 1114,72; experimental: 1114,8.

Ejemplo A25: Síntesis de (2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-
 diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-
 metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-
 1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloudenecafan-4-il)-3-metilbutanamida



Etapas 1: Síntesis de (5*S*)-7-((2*S*)-1-(((2*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo

A una solución de (2²*S*,6³*S*,4*S*)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-5,7-diona (4 g, 4,932 mmol) y ácido (*S*)-2-((*S*)-7-(*ter*-butoxicarbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-3-metilbutanoico (2,42 g, 7,398 mmol) en DMF (50 mL) a 0 °C se le agregó DIPEA (12,89 mL, 73,980 mmol) y HATU (2,25g, 5,918 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se extrajo luego con EtOAc (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-TLC para proporcionar el producto deseado (3,2 g, 58% de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₉H₈₅F₃N₁₀O₈ 1119,66; experimental: 1119,4.

Etapas 2: Síntesis de (2*S*)-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)-3-metil-2-((*S*)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)butanamida

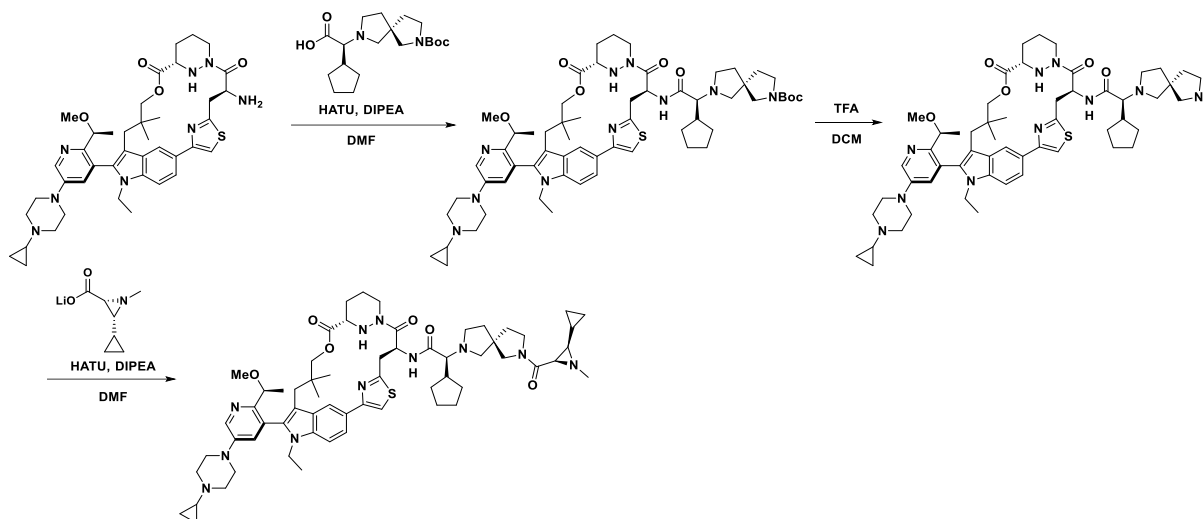
A una solución de (5*S*)-7-((2*S*)-1-(((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-

oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloudenecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo (500 mg, 0,447 mmol) en DCM (5 mL) a 0 °C se le agregó una solución de HCl en 1,4-dioxano (5 mL, 164,679 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₄H₇₇F₃N₁₀O₆ 1019,61; experimental: 1019,7.

Etapas 3: Síntesis de (2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloudenecafan-4-il)-3-metilbutanamida

A una solución de (2*S*)-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloudenecafan-4-il)-3-metil-2-((*S*)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)butanamida (700 mg, 0,687 mmol) y (2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carboxilato de litio (202,05 mg, 1,374 mmol) en DMF (7 mL) a 0 °C se le agregó DIPEA (4,78 mL, 27,480 mmol) y HATU (391,69 mg, 1,030 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó luego con EtOAc (100 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 80 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-TLC (6% de MeOH/DCM), seguido por purificación mediante cromatografía de fase inversa (18→20% de MeCN/H₂O con ácido fórmico al 0,1%) para proporcionar el producto deseado (175,6 mg, 22% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₁H₈₆F₃N₁₁O₇ 1142,68; experimental: 1142,7.

Ejemplo A23: Síntesis de (2*S*)-2-ciclopentil-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-*N*-((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloudenecafan-4-il)acetamida



Etapa 1: Síntesis de (5*S*)-7-((1*S*)-1-ciclopentil-2-(((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de ácido (*S*)-2-((*S*)-7-(*ter*-butoxicarbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-2-ciclopentilacético (245,10 mg, 0,696 mmol) y DIPEA (599,14 mg, 4,640 mmol) en DMF (3 mL) a 0 °C se le agregó HATU (229,15 mg, 0,603 mmol) y (6³*S*,4*S*,*Z*)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-5,7-diona (350 mg, 0,464 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se agregó H₂O fría. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (6% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (440 mg, 87% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₀H₈₄N₁₀O₇S 1089,63; experimental: 1089,5.

Etapa 2: Síntesis de (2*S*)-2-ciclopentil-*N*-(((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)-2-((*S*)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetamida

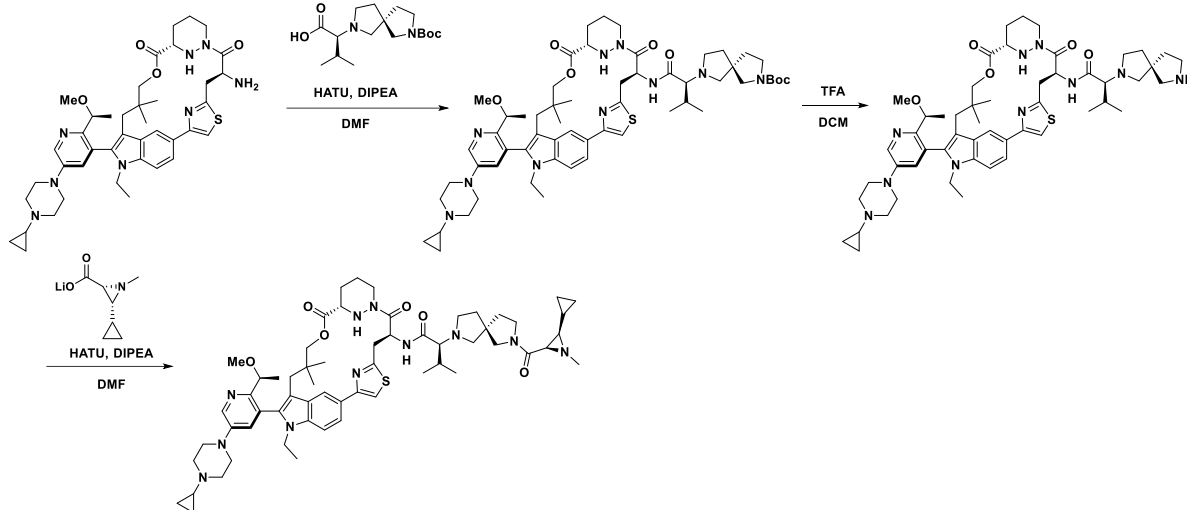
A una solución de (5*S*)-7-((1*S*)-1-ciclopentil-2-(((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazola-

1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo (420 mg, 0,386 mmol) en DCM (4,5 mL) se le agregó TFA (1,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se basificó luego hasta pH 8 con NaHCO₃ sat. (ac). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado (400 mg, bruto) en forma de sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₅H₇₆N₁₀O₅S 989,58; experimental: 990,0.

Etapas 3: Síntesis de (2S)-2-ciclopentil-2-((S)-7-((2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-N-((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)acetamida

A una solución de (2S)-2-ciclopentil-N-((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)-2-((S)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetamida (350 mg, 0,354 mmol) y (2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carboxilato de litio (104,08 mg, 0,708 mmol) en DMF (4 mL) a 0 °C se le agregó DIPEA (457,23 mg, 3,540 mmol) y COMU (227,26 mg, 0,531 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se agregó H₂O fría. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (8% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (130 mg, 33% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₂H₈₅N₁₁O₆S 1112,65; experimental: 1112,7.

Ejemplo A11: Síntesis de (2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-N-((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)-3-metilbutanamida



Etapa 1: Síntesis de (5*S*)-7-((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo

A una solución de (6³*S*,4*S*,*Z*)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-5,7-diona (400 mg, 0,530 mmol) y ácido (*S*)-2-((*S*)-7-(*ter*-butoxicarbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-3-metilbutanoico (259,42 mg, 0,795 mmol) en DMF (4 mL) a 0 °C se le agregó DIPEA (2,74 g, 21,200 mmol) y HATU (261,88 mg, 0,689 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se agregó H₂O fría. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (6% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (520 mg, 92% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₈H₈₂N₁₀O₇S 1063,62; experimental: 1063,5.

Etapa 2: Síntesis de (2*S*)-*N*-((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)-3-metil-2-((*S*)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)butanamida

Una solución de (5*S*)-7-((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-

6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butil (500 mg, 0,470 mmol) y TFA (2 mL) en DCM (6 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró luego a presión reducida y el residuo se absorbió en EtOAc (20 mL). La mezcla se basificó hasta pH 8 con NaHCO₃ sat. (ac). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (483 mg, crudo) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₃H₇₄N₁₀O₅S 963,57; experimental: 963,6.

10 *Etap*a 3: Síntesis de (2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-*N*-((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-11-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)-3-metilbutanamida

15 A una solución de (2*S*)-*N*-((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)-3-metil-2-((*S*)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)butanamida (400 mg, 0,415 mmol) y (2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carboxilato de litio (122,16 mg, 0,830 mmol) en DMF (4 mL) a 0 °C se le agregó DIPEA (536,67 mg, 4,150 mmol) y COMU (231,18 mg, 0,539 mmol). La mezcla
20 resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se agregó H₂O fría (40 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (8% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (151.7 mg, 34% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₀H₈₃N₁₁O₆S 1086,63; experimental: 1086,6.

25

Ejemplo A10: Síntesis de (2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-*N*-((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)-3-metilbutanamida

30

5

10

20

Una solución de (5S)-7-((2S)-1-(((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-

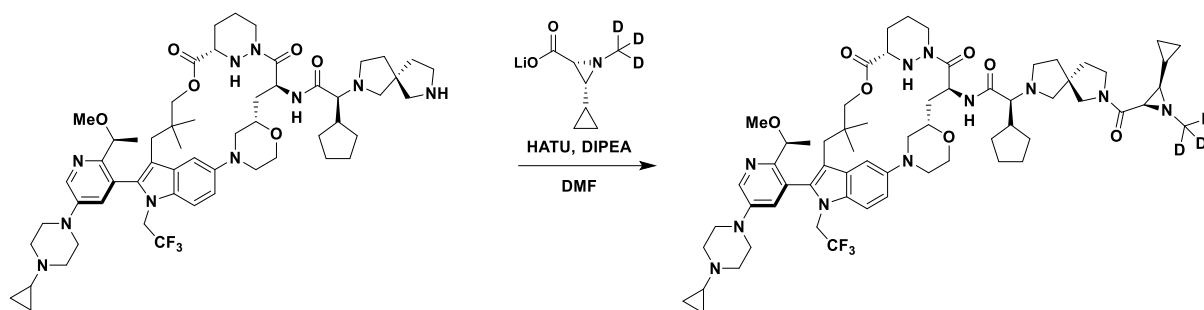
3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloudecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,7-

diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo (1,2 g, 1,074 mmol) y TFA (6 mL) en DCM (12 mL) se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se basificó hasta pH 8 con NaHCO₃ sat. (ac). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (987 mg, bruto) en forma de sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₃H₇₁F₃N₁₀O₅S 1017,54; experimental: 1017,3.

10 *Etapa 3: Síntesis de (2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-N-((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloudecafan-4-il)-3-metilbutanamida*

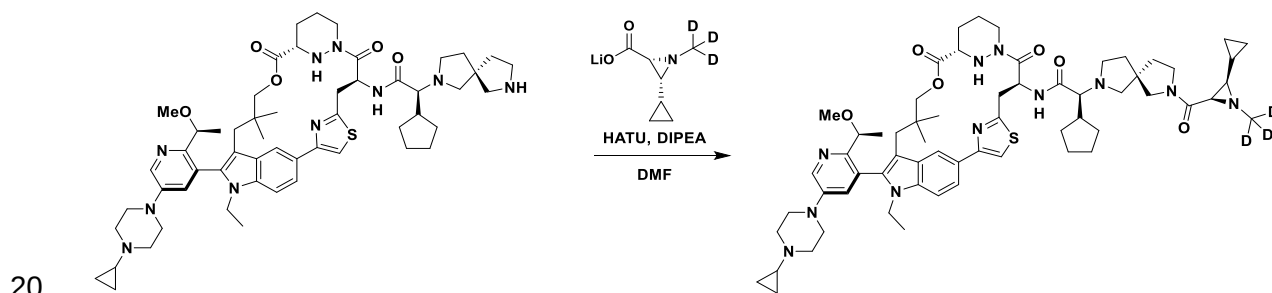
15 A una solución de (2S)-N-((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloudecafan-4-il)-3-metil-2-((S)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)butanamida (977 mg, 0,960 mmol) y (2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carboxilato de litio (282,55 mg, 1,920 mmol) en DMF (10 mL) a 0 °C se le agregó DIPEA (1,24 g, 9,600 mmol) y HATU (438,22 mg, 1,152 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se agregó H₂O fría (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (5→30% de MeCN/H₂O) para obtener el producto deseado (413 mg, 38% de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₀H₈₀F₃N₁₁O₆S 1140,61; experimental: 1140,7.

30 **Ejemplo A31: Síntesis de (2S)-2-ciclopentil-2-((S)-7-((2R,3R)-3-ciclopropil-1-(metil-*d*₃)aziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-N-((2²S,6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloudecafan-4-il)acetamida**



A una solución de (2S)-2-ciclopentil-N-((2²S,6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)-2-((S)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetamida (350 mg, 0,335 mmol) y (2R,3R)-3-ciclopropil-1-(metil-*d*₃)aziridin-2-carboxilato de litio (57,4 mg, 0,38 mmol) en DMF (6 mL) a 0 °C se le agregó DIPEA (216,38 mg, 1,675 mmol) y HATU (140,05 mg, 0,369 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y después se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (11→17% de MeCN/H₂O) para obtener el producto deseado (150 mg, 37% de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₃H₈₅D₃F₃N₁₁O₇ 1171,71; experimental: 1172,0.

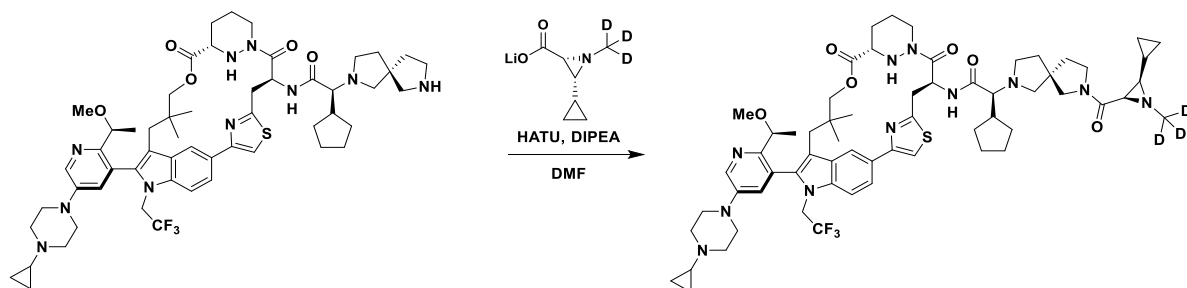
Ejemplo A35: Síntesis de (2S)-2-ciclopentil-2-((S)-7-((2R,3R)-3-ciclopropil-1-(metil-*d*₃)aziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-N-((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)acetamida



A una solución de (2S)-2-ciclopentil-N-((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)-2-((S)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetamida (300

mg, 0,303 mmol) y (2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-(metil-*d*₃)aziridin-2-carboxilato de litio (87,44 mg, 0,606 mmol) en DMF (3 mL) a 0 °C se le agregó DIPEA (195,96 mg, 1,515 mmol) y HATU (138,36 mg, 0,364 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h y después se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (20→25% de MeCN/H₂O) para obtener el producto deseado (156,3 mg, 46% de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₂H₈₂D₃N₁₁O₆S 1115,67; experimental: 1115,8.

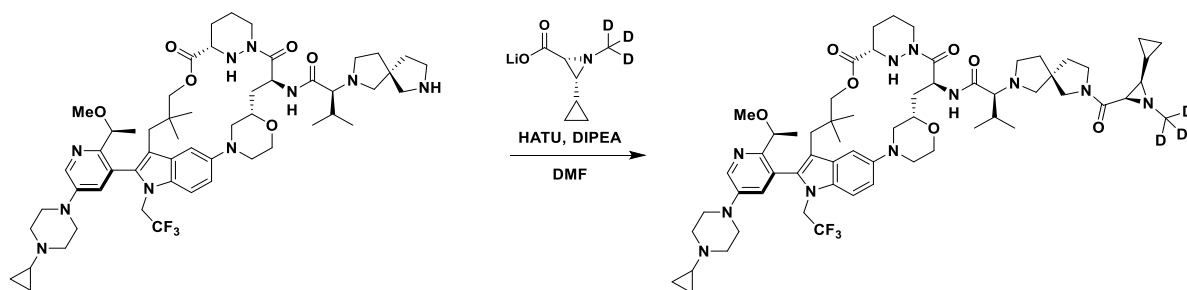
Ejemplo A34: Síntesis de (2*S*)-2-ciclopentil-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-(metil-*d*₃)aziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-*N*-((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)acetamida



A una solución de (2*S*)-2-ciclopentil-*N*-((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)-2-((*S*)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetamida (300 mg, 0,288 mmol) y (2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-(metil-*d*₃)aziridin-2-carboxilato de litio (82,92 mg, 0,576 mmol) en DMF (3 mL) a 0 °C se le agregó DIPEA (185,82 mg, 1,440 mmol) y HATU (131,20 mg, 0,346 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h y después se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (20→25% de MeCN/H₂O) para obtener el producto deseado (147,6 mg, 44% de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₂H₇₉D₃F₃N₁₁O₆S 1169,64; experimental: 1169,7.

Ejemplo A30: Síntesis de (2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-(metil-*d*₃)aziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-

metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloudenafan-4-il)-3-metilbutanamida



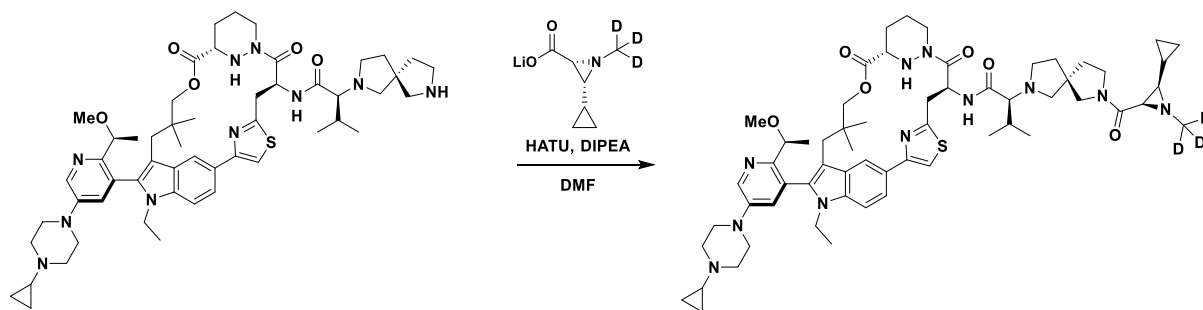
5

A una solución de (2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-N-((2²S,6³S,4⁴S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloudenafan-4-il)-3-metilbutanamida (330 mg, 0,324 mmol) y (2R,3R)-3-ciclopropil-1-(metil-*d*₃)aziridin-2-carboxilato de litio (93,37 mg, 0,648 mmol) en DMF (3 mL) a 0 °C se le agregó DIPEA (209,23 mg, 1,620 mmol) y HATU (147,73 mg, 0,389 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (20→30% de MeCN/H₂O) para obtener el producto deseado (218,1 mg, 58% de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₁H₈₃D₃F₃N₁₁O₇ 1145,70; experimental: 1145,8.

15

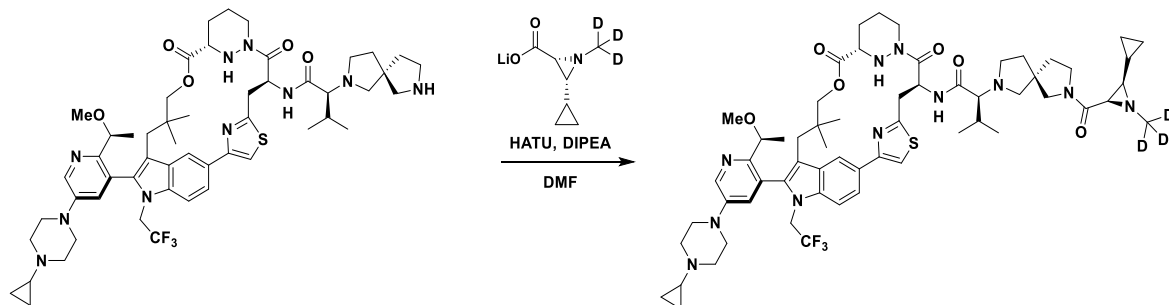
Ejemplo A33: Síntesis de (2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-ciclopropil-1-(metil-*d*₃)aziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-N-((6³S,4⁴S,Z)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloudenafan-4-il)-3-metilbutanamida

20



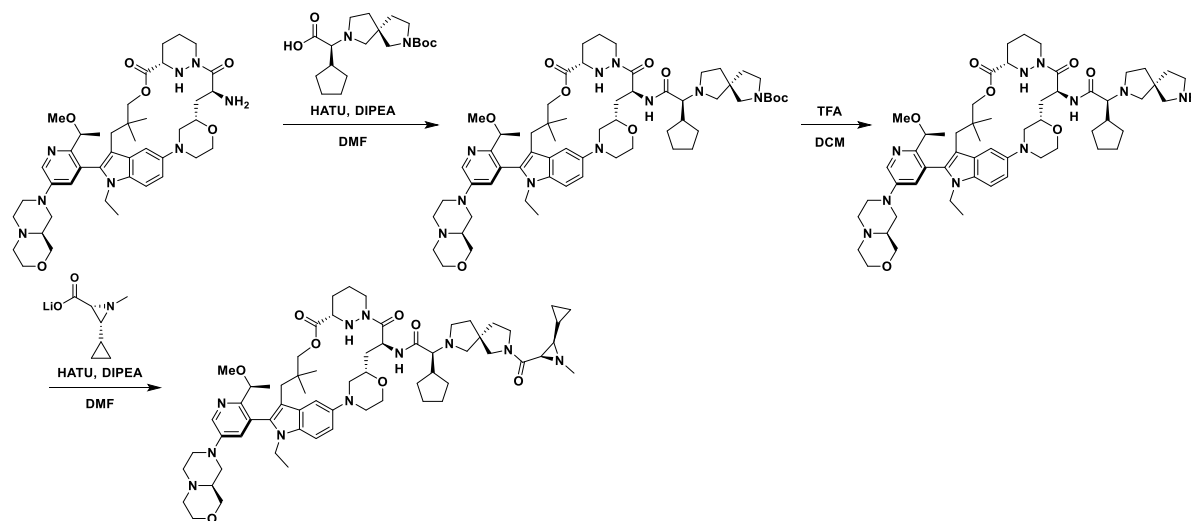
A una solución de (2S)-N-((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicoundecafan-4-il)-3-metil-2-((S)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)butanamida (300 mg, 0,311 mmol) y (2R,3R)-3-ciclopropil-1-(metil-d₃)aziridin-2-carboxilato de litio (93,50 mg, 0,622 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C se le agregó DIPEA (195,9 mg, 1,515 mmol) y HATU (142,10 mg, 0,373 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h y después se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (7% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (147 mg, 43% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₀H₈₀D₃N₁₁O₆S 1089,65; experimental: 1089,8.

Ejemplo A32: Síntesis de (2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-ciclopropil-1-(metil-d₃)aziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-N-((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicoundecafan-4-il)-3-metilbutanamida



A una solución de (2S)-N-((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-tiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicoundecafan-4-il)-3-metil-2-((S)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)butanamida (300 mg, 0,295 mmol) y (2R,3R)-3-ciclopropil-1-(metil-d₃)aziridin-2-carboxilato de litio (88,54 mg, 0,590 mmol) en DMF (4 mL) a 0 °C se le agregó DIPEA (762,32 mg, 5,900 mmol) y una solución de HATU (134,56 mg, 0,354 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con H₂O y luego se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (7% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (139 mg, 40% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₀H₇₇D₃F₃N₁₁O₆S 1143,63; experimental: 1143,8.

Ejemplo A15: Síntesis de (2S)-2-ciclopentil-2-((S)-7-((2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-N-((2²S,6³S,4S)-1¹-etil-1²-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)acetamida



Etapas 1: Síntesis de (5S)-7-((1S)-1-ciclopentil-2-(((2²S,6³S,4S)-1¹-etil-1²-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo

A una solución de ácido (S)-2-((S)-7-(*ter*-butoxicarbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-2-ciclopentilacético (547,19 mg, 1,552 mmol) en DMF (6 mL) a 0 °C se le agregó DIPEA (5,40 mL, 30,993 mmol) y HATU (442,70 mg, 1,164 mmol), seguido por (2²S,6³S,4S)-4-amino-1¹-etil-1²-(5-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-5,7-diona (600 mg, 0,776 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h y luego se agregó H₂O. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 70 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (6% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (700 mg, 81% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₁H₉₀N₁₀O₉ 1107,70; experimental: 1107,7.

Etapa 2: Síntesis de (2*S*)-2-ciclopentil-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1¹-etil-1²-(5-((*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicoundecafan-4-il)-2-((*S*)-2,7-

5 diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetamida

Una solución de (5*S*)-7-((1*S*)-1-ciclopentil-2-(((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1¹-etil-1²-(5-((*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicoundecafan-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,7-

10 diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo (700 mg, 0,632 mmol) y TFA (3 mL) en DCM (7 mL) se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se basificó hasta pH 8 con NaHCO₃sat. (ac). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (700 mg, bruto) en forma de sólido.

15 LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₆H₈₂N₁₀O₇ 1007,65; experimental: 1007,7.

Etapa 3: Síntesis de (2*S*)-2-ciclopentil-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1¹-etil-1²-(5-((*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-

20 morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicoundecafan-4-il)acetamida

A una solución de (2*S*)-2-ciclopentil-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1¹-etil-1²-(5-((*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicoundecafan-4-il)-2-((*S*)-2,7-

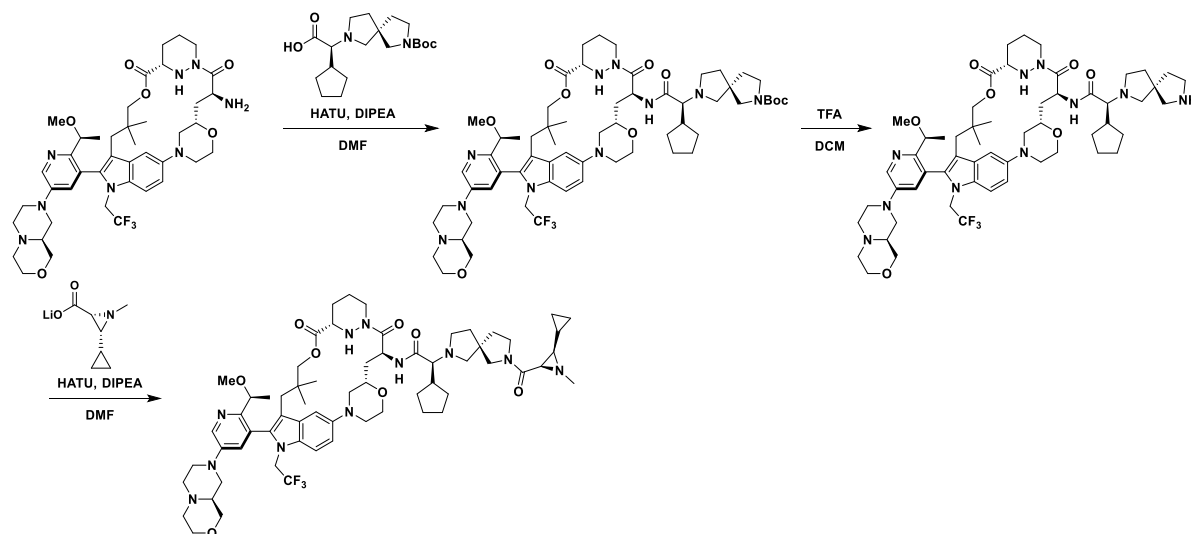
25 diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetamida (600 mg, 0,596 mmol) y (2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carboxilato de litio (175,23 mg, 1,192 mmol) en DMF (6 mL) a 0 °C se le agregó DIPEA (769,81 mg, 5,960 mmol) y HATU (271,77 mg, 0,715 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 h y luego se agregó H₂O fría (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a

30 presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (8% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (150 mg, 22% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₃H₉₁N₁₁O₈ 1130,72; experimental: 1130,8.

Ejemplo A14: Síntesis de (2*S*)-2-ciclopentil-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-

carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-((*S*)-hexahidropirazino[2,1-
 c][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-
 trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-
 piridazinacicloudenafan-4-il)acetamida

5



Etapas 1: Síntesis de (5*S*)-7-((1*S*)-1-ciclopentil-2-(((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-((*S*)-hexahidropirazino[2,1-
 c][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-
 6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloudenafan-4-
 il)amino)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo

10

15

20

A una solución de ácido (*S*)-2-((*S*)-7-(*tert*-butoxicarbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-2-
 ciclopentilacético (1,8 g, 5,107 mmol) en DMF (22 mL) a 0 °C se le agregó DIPEA (3,4 g, 26,306 mmol)
 y HATU (1,5 g, 3,945 mmol), seguido por (2²*S*,6³*S*,4*S*)-4-amino-1²-(5-((*S*)-hexahidropirazino[2,1-
 c][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-
 6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloudenafan-
 5,7-diona (2,2 g, 2,660 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h y luego se agregó H₂O. La mezcla
 resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera
 (3 x 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó
 por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (2 g, 61% de
 rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₁H₈₇F₃N₁₀O₉ 1161,67;
 experimental: 1161,8.

Etapla 2: Síntesis de (2*S*)-2-ciclopentil-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-((*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicoundecafan-4-il)-2-((*S*)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetamida

5

Una solución de (5*S*)-7-((1*S*)-1-ciclopentil-2-(((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-((*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicoundecafan-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo (1,8 g, 1,550 mmol) y TFA (10 mL) en DCM (20 mL) se agitó a 0 °C durante 2 h y luego se basificó hasta pH 8 con NaHCO₃ sat. (ac.). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 80 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₆H₇₉F₃N₁₀O₇ 1061,62; experimental: 1061,4.

15

Etapla 3: Síntesis de (2*S*)-2-ciclopentil-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-((*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicoundecafan-4-il)acetamida

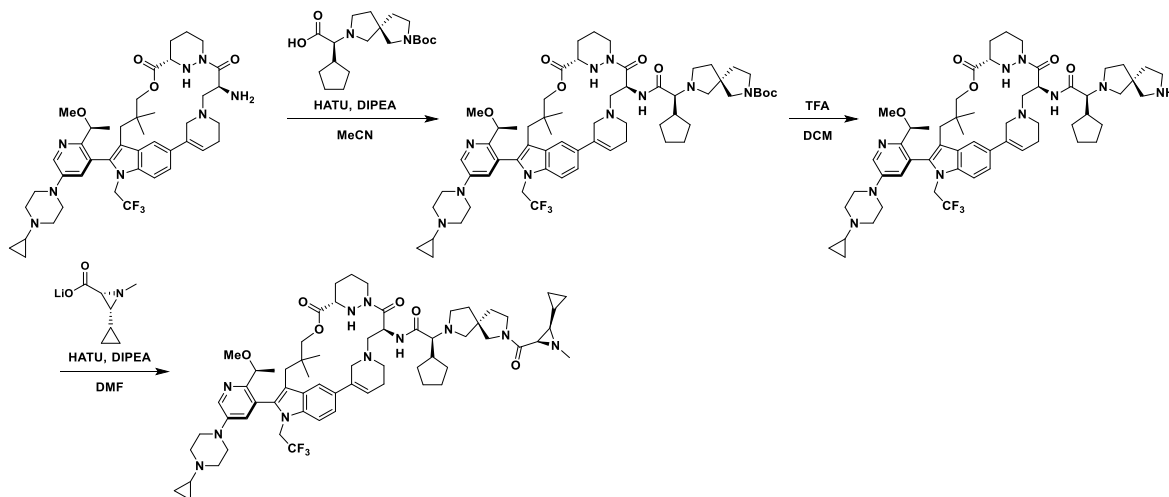
20

A una solución de (2*S*)-2-ciclopentil-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-((*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicoundecafan-4-il)-2-((*S*)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetamida (600 mg, 0,565 mmol) y (2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carboxilato de litio (207,90 mg, 1,412 mmol) en DMF (6 mL) a 0 °C se le agregó DIPEA (730,67 mg, 5,650 mmol) y HATU (257,95 mg, 0,678 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se agregó H₂O fría (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (8% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (150 mg, 19% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₃H₈₈F₃N₁₁O₈ 1184,69; experimental: 1184,7.

30

Ejemplo A24: Síntesis de (2*S*)-2-ciclopentil-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-*N*-((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-

metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-
decahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)acetamida



5

Etapas 1: Síntesis de (5S)-7-((1S)-1-ciclopentil-2-(((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo

10

A una solución de ácido (S)-2-((S)-7-(*ter*-butoxicarbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-2-ciclopentilacético (332,54 mg, 0,944 mmol), HATU (310,89 mg, 0,818 mmol) y DIPEA (812,89 mg, 6,290 mmol) en MeCN (10 mL) a 0 °C se le agregó (6³S,4S)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafan-5,7-diona (500 mg, 0,629 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (0→100% de MeCN/H₂O) para obtener el producto deseado (600 mg, 78% de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₂H₈₇F₃N₁₀O₇ 1141,68; experimental: 1141,9.

20

Etapas 2: Síntesis de (2S)-2-ciclopentil-N-(((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)-2-((S)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetamida

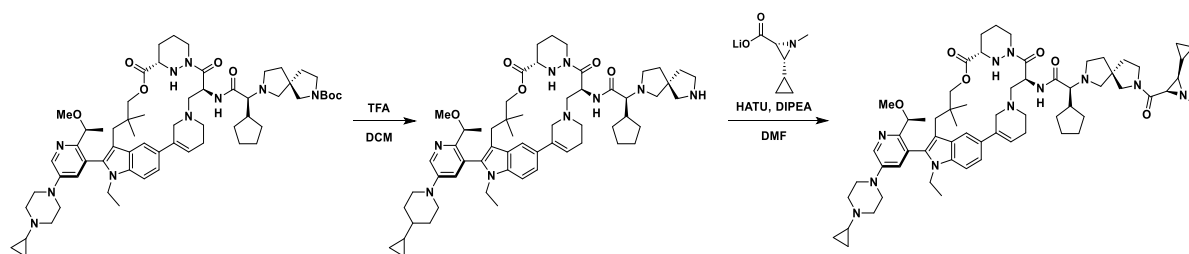
25

A una solución de (5S)-7-((1S)-1-ciclopentil-2-(((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo (600 mg, 0,526 mmol) en DCM (6 mL) a 0 °C se le agregó TFA (6 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida y luego se basificó hasta pH 8 con NaHCO₃ sat. (ac). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (503 mg, 92% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₇H₇₉F₃N₁₀O₅ 1041,63; experimental: 1041,8.

Etapas 3: Síntesis de (2S)-2-ciclopentil-2-((S)-7-((2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)acetamida

A una solución de (2S)-2-ciclopentil-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)-2-((S)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetamida (300 mg, 0,288 mmol), DIPEA (372,34 mg, 2,880 mmol) y (2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carboxilato de litio (63,5 mg, 0,432 mmol) en DMF (6 mL) a 0 °C se le agregó HATU (142,41 mg, 0,374 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (8→23% de MeCN/H₂O) para obtener el producto deseado (100 mg, 27% de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₄H₈₈F₃N₁₁O₆ 1164,70; experimental: 1164,9.

Ejemplo A1: Síntesis de (2S)-2-ciclopentil-2-((S)-7-((2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)acetamida



Etapa 1: Síntesis de (2*S*)-2-ciclopentil-*N*-((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperidin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)-2-((*S*)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetamida

A una solución de (5*S*)-7-((1*S*)-1-ciclopentil-2-(((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo (900 mg, 0,828 mmol) en DCM (9 mL) a 0 °C se le agregó TFA (4,5 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida y luego se basificó hasta pH 8 con NaHCO₃ sat. (ac). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 150 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 120 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (750 mg, 92% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₈H₈₃N₉O₅ 986,66; experimental: 987,5.

Etapa 2: Síntesis de (2*S*)-2-ciclopentil-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-*N*-((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)acetamida

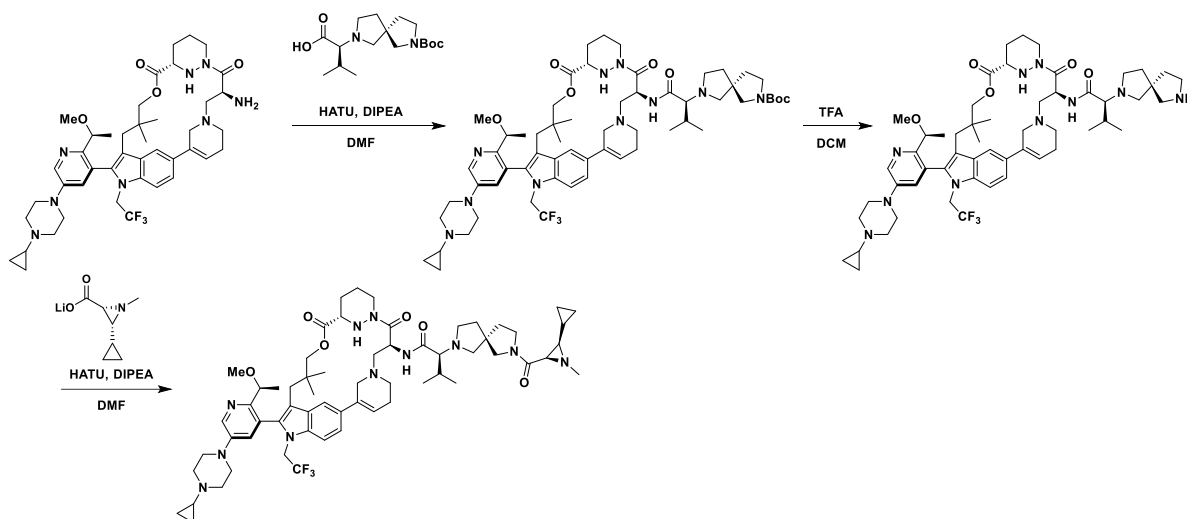
A una solución de (2*S*)-2-ciclopentil-*N*-((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperidin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)-2-((*S*)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetamida (300 mg, 0,304 mmol), DIPEA (196,35 mg, 1,520 mmol) y litio (2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carboxilato (89,39 mg, 0,608 mmol) en DMF (4 mL) a 0 °C se le agregó HATU (150,19 mg, 0,395 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y se inactivó con H₂O (3 mL) a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con DCM/MeOH (10/1; 3 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera (3 x 20 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (9% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (155 mg, 43% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₄H₉₁N₁₁O₆ 1110,73; experimental: 1110,8.

5

Ejemplo A36: Síntesis de (2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)-3-metilbutanamida

10



Etapa 1: Síntesis de (5S)-7-((2S)-1-(((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo

15

A una solución de ácido (S)-2-((S)-7-((*ter*-butoxicarbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-3-metilbutanoico (318,6 mg, 1,40 mmol), HATU (451,0 mg, 1,19 mmol) y DIPEA (1393,6 mg, 10,78 mmol) en DMF (20 mL) a 0 °C se le agregó (6³S,4S)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafan-5,7-diona (800,00 mg, 1,08 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego la reacción se inactivó con H₂O (3 mL) a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3

20

x 100 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-TLC (9% EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (800 mg, 78% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₀H₈₅F₃N₁₀O₇ 1115,66; experimental: 1115,6.

5

Etapas 2: Síntesis de (2*S*)-*N*-(((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)-3-metil-2-((*S*)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)butanamida

10

A una solución de (5*S*)-7-((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo (560 mg, 0,528 mmol) en DCM (6 mL) a 0 °C se le agregó TFA (6 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida y luego se basificó hasta pH 7 con NaHCO₃ sat. (ac). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado (486 mg, 96% de rendimiento) en forma de sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M/2 + H] calculado para C₅₅H₇₇F₃N₁₀O₅ 508,31; experimental: 508,5.

20

Etapas 3: Síntesis de (2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-*N*-(((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)-3-metilbutanamida

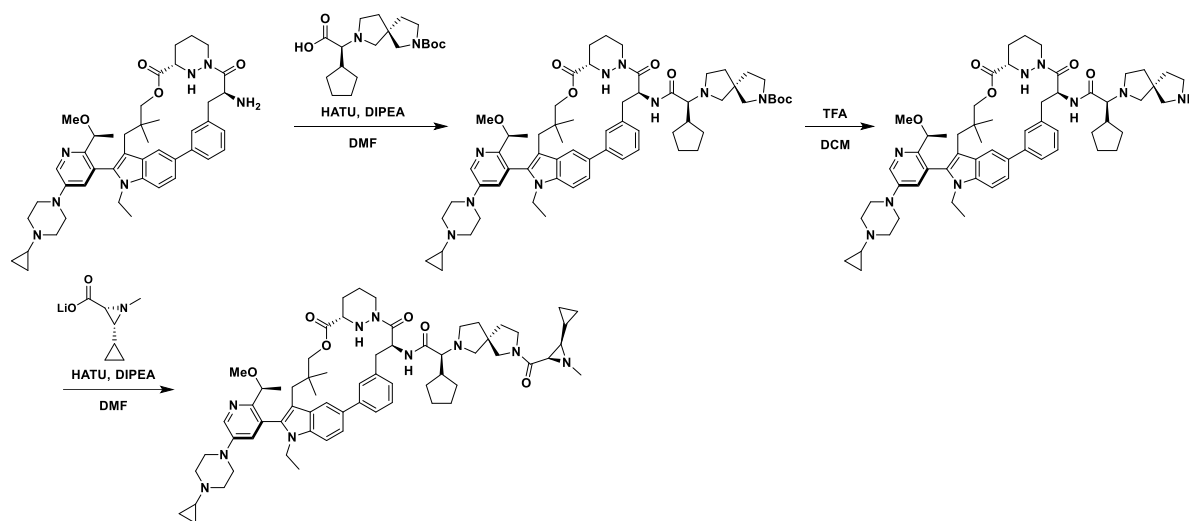
25

A una solución de (2*S*)-*N*-(((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-decahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafan-4-il)-3-metil-2-((*S*)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)butanamida (250 mg, 0,246 mmol), DIPEA (159,12 mg, 1,230 mmol) y (2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carboxilato de litio (52,14 mg, 0,369 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C se le agregó HATU (121,71 mg, 0,320 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se inactivó con H₂O (3 mL) a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con DCM/MeOH (10/1; 3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión

30

reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (9% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (140 mg, 47% de rendimiento) en forma de sólido. LCMS (ESI) m/z $[M + H]$ calculado para $C_{62}H_{86}F_3N_{11}O_6$ 1138,68; experimental: 1138,8.

5 Ejemplo A12: Síntesis de (2S)-2-ciclopentil-2-((S)-7-((2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-N-((6³S,4S)-12-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)acetamida



10

Etapas 1: Síntesis de (5S)-7-((1S)-1-ciclopentil-2-(((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo

15

A una solución de (6³S,4S)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-5,7-diona (420 mg, 0,562 mmol) y DIPEA (725,71 mg, 5,620 mmol) en DMF (4,5 mL) a 0 °C se le agregó ácido (S)-2-((S)-7-(*ter*-butoxicarbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-2-ciclopentilacético (296,88 mg, 0,843 mmol) y HATU (312,62 mg, 0,731 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y luego se inactivó con H₂O (100 mL) a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por

20

prep–TLC (6% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (600 mg, 98% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{63}H_{87}N_9O_7$ 1082,68; experimental: 1082,7.

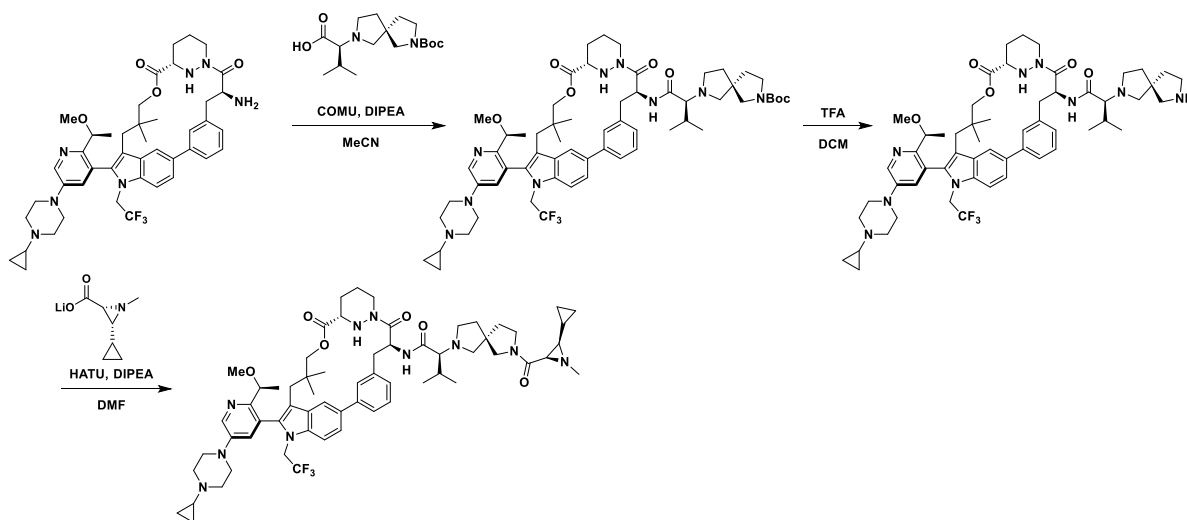
Etapas 2: Síntesis de (2*S*)-2-ciclopentil-*N*-((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)-2-((*S*)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetamida

A una solución de (5*S*)-7-((1*S*)-1-ciclopentil-2-(((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo (680 mg, 0,628 mmol) en DCM (7 mL) a 0 °C se le agregó TFA (2,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y la mezcla resultante se retiró a presión reducida. El residuo se neutralizó hasta pH 8 con NaHCO₃ sat. (aq) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (600 mg, bruto) en forma de sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para $C_{58}H_{79}N_9O_5$ 982,63; experimental: 982,6.

Etapas 3: Síntesis de (2*S*)-2-ciclopentil-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-*N*-((6³*S*,4*S*)-12-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)acetamida

A una solución de (2*S*)-2-ciclopentil-*N*-((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1¹-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-benzenacicloundecafan-4-il)-2-((*S*)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetamida (440 mg, 0,448 mmol) y DIPEA (578,90 mg, 4,480 mmol) en DMF (4 mL) a 0 °C se le agregó una solución de (2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carboxilato de litio (131,78 mg, 0,896 mmol) y HATU (221,40 mg, 0,582 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y luego se inactivó con H₂O (40 mL) a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep–TLC (8% MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (200,3 mg, 40% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) m/z [M/2 + H] calculado para $C_{65}H_{88}N_{10}O_6$ 553,36; experimental: 553,7.

Ejemplo A4: Síntesis de (2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)-3-metilbutanamida



Etapa 1: Síntesis de (5S)-7-((2S)-1-(((6³S,4S)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo

A una solución de ácido (S)-2-((S)-7-(*tert*-butoxicarbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-3-metilbutanoico (610,58 mg, 1,871 mmol) y DIPEA (966,96 mg, 7,482 mmol) en MeCN (20 mL) a 0 °C se le agregó una solución de (6³S,4S)-4-amino-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-5,7-diona (760 mg, 0,948 mmol) en MeCN (10 mL). A la mezcla se añadió una solución de COMU (694,24 mg, 1,621 mmol) en MeCN (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se inactivó con H₂O (20 mL) a 0 °C. La mezcla se extrajo entonces con DCM (3 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (8% MeOH/DCM) para proporcionar el producto deseado (952 mg, 63%) en forma de sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₁H₈₂F₃N₉O₇ 1110,64; experimental: 1110,6.

Etapas 2: Síntesis de (2*S*)-*N*-(((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)-3-metil-2-((*S*)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)butanamida

5

A una solución de (5*S*)-7-((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*)-12-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-benzenacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo (490 mg, 0,441 mmol) en DCM (9 mL) a 0 °C se le agregó TFA (3 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h y luego se neutralizó a pH 7 con NaHCO₃ sat. (ac.). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (410 mg, bruto) en forma de sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₅₆H₇₄F₃N₉O₅ 1010,58; experimental: 1010,6.

15

Etapas 3: Síntesis de (2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-*N*-(((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)-3-metilbutanamida

20

A una solución de (2*R*,3*R*)-3-ciclopropil-1-metilaziridin-2-carboxilato de litio (111,79 mg, 0,792 mmol) y DIPEA (307,03 mg, 2,376 mmol) en DMF (4 mL) a 0 °C se le agregó una solución de HATU (195,71 mg, 0,515 mmol) en DMF (4 mL). A la mezcla se le agregó una solución de (2*S*)-*N*-(((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1¹-(2,2,2-trifluoroetil)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-hexahidro-1¹*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafan-4-il)-3-metil-2-((*S*)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)butanamida (400 mg, 0,396 mmol) en DMF (4 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 h y luego se inactivó con H₂O (20 mL) a 0 °C. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (6% de MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (98,9 mg, 20% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C₆₃H₈₃F₃N₁₀O₆ 1133,65; experimental: 1133,8.

30

Tabla 4: Ejemplos de compuestos preparados a través de los métodos de la presente invención

Ej. n.º	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado LCMS (ESI) <i>m/z</i>
A1	C ₆₄ H ₉₁ N ₁₁ O ₆	[M + H] = 1110,73	[M + H] = 1110,8
A2	C ₆₃ H ₈₃ F ₃ N ₁₀ O ₇	[M + H] = 1149,65	[M + H] = 1149,8
A3	C ₆₅ H ₈₅ F ₃ N ₁₀ O ₇	[M + H] = 1175,67	[M + H] = 1175,7
A4	C ₆₃ H ₈₃ F ₃ N ₁₀ O ₆	[M + H] = 1133,65	[M + H] = 1133,8
A5	C ₆₃ H ₈₆ N ₁₀ O ₆	[M + H] = 1079,68	[M + H] = 1079,9
A6	C ₆₅ H ₈₅ F ₃ N ₁₀ O ₆	[M + H] = 1159,67	[M + H] = 1159,8
A7	C ₆₅ H ₈₈ N ₁₀ O ₇	[M/2 + H] = 561,35	[M/2 + H] = 561,7
A8	C ₆₅ H ₉₃ N ₁₁ O ₆	[M + H] = 1124,74	[M + H] = 1124,8
A9	C ₆₃ H ₈₉ N ₁₁ O ₇	[M + H] = 1112,70	[M + H] = 1112,5
A10	C ₆₀ H ₈₀ F ₃ N ₁₁ O ₆ S	[M + H] = 1140,61	[M + H] = 1140,7
A11	C ₆₀ H ₈₃ N ₁₁ O ₆ S	[M + H] = 1086,63	[M + H] = 1086,6
A12	C ₆₅ H ₈₈ N ₁₀ O ₆	[M/2 + H] = 553,36	[M/2 + H] = 553,7
A13	C ₆₁ H ₈₆ F ₃ N ₁₁ O ₈	[M + H] = 1158,67	[M + H] = 1158,7
A14	C ₆₃ H ₈₈ F ₃ N ₁₁ O ₈	[M + H] = 1184,69	[M + H] = 1184,7
A15	C ₆₃ H ₉₁ N ₁₁ O ₈	[M + H] = 1130,72	[M + H] = 1130,8
A16	C ₆₃ H ₈₆ N ₁₀ O ₇	[M + H] = 1095,68	[M + H] = 1095,9
A17	C ₆₂ H ₈₁ F ₃ N ₁₀ O ₇	[M + H] = 1135,63	[M + H] = 1135,8
A18	C ₆₄ H ₈₃ F ₃ N ₁₀ O ₇	[M + H] = 1161,65	[M + H] = 1161,9
A19	C ₆₁ H ₈₄ F ₃ N ₁₁ O ₇	[M + H] = 1140,66	[M + H] = 1140,8
A20	C ₆₃ H ₈₆ F ₃ N ₁₁ O ₇	[M + H] = 1166,68	[M + H] = 1166,9
A21	C ₆₂ H ₈₆ F ₃ N ₁₁ O ₈	[M + H] = 1170,67	[M + H] = 1170,9
A22	C ₆₂ H ₈₂ F ₃ N ₁₁ O ₆ S	[M + H] = 1166,62	[M + H] = 1166,7
A23	C ₆₂ H ₈₅ N ₁₁ O ₆ S	[M + H] = 1112,65	[M + H] = 1112,7
A24	C ₆₄ H ₈₈ F ₃ N ₁₁ O ₆	[M + H] = 1164,70	[M + H] = 1164,9
A25	C ₆₁ H ₈₆ F ₃ N ₁₁ O ₇	[M + H] = 1142,68	[M + H] = 1142,7
A26	C ₆₃ H ₈₈ F ₃ N ₁₁ O ₇	[M + H] = 1168,69	[M + H] = 1168,8
A27	C ₆₃ H ₉₁ N ₁₁ O ₇	[M + H] = 1114,72	[M + H] = 1114,8
A28	C ₅₄ H ₇₁ N ₉ O ₇ S	[M + H] = 990,53	[M + H] = 990,3
A29	C ₆₁ H ₈₉ N ₁₁ O ₈	[M + H] = 1104,70	[M + H] = 1104,9
A30	C ₆₁ H ₈₃ D ₃ F ₃ N ₁₁ O ₇	[M + H] = 1145,70	[M + H] = 1145,8
A31	C ₆₃ H ₈₅ D ₃ F ₃ N ₁₁ O ₇	[M + H] = 1171,71	[M + H] = 1172,0

Ej. n.º	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado LCMS (ESI) <i>m/z</i>
A32	C ₆₀ H ₇₇ D ₃ F ₃ N ₁₁ O ₆ S	[M + H] = 1143,63	[M + H] = 1143,8
A33	C ₆₀ H ₈₀ D ₃ N ₁₁ O ₆ S	[M + H] = 1089,65	[M + H] = 1089,8
A34	C ₆₂ H ₇₉ D ₃ F ₃ N ₁₁ O ₆ S	[M + H] = 1169,64	[M + H] = 1169,7
A35	C ₆₂ H ₈₂ D ₃ N ₁₁ O ₆ S	[M + H] = 1115,67	[M + H] = 1115,8
A36	C ₆₂ H ₈₆ F ₃ N ₁₁ O ₆	[M + H] = 1138,68	[M + H] = 1138,8
A37	C ₆₂ H ₈₂ F ₃ N ₁₁ O ₇ S	[M + H] = 1182,62	[M + H] = 1182,8
A38	C ₆₃ H ₈₃ F ₃ N ₁₀ O ₇ S	[M + H] = 1181,62	[M + H] = 1182,1
A39	C ₆₁ H ₈₁ F ₃ N ₁₀ O ₇ S	[M + H] = 1155,61	[M + H] = 1155,7
A40	C ₆₆ H ₈₆ F ₃ N ₉ O ₇	[M/2 + H] = 587,84	[M/2 + H] = 588,3
A41	C ₆₄ H ₈₄ F ₃ N ₉ O ₇	[M + H] = 1148,65	[M + H] = 1148,9
A42	C ₆₄ H ₈₉ F ₃ N ₁₀ O ₈	[M + H] = 1183,69	[M + H] = 1183,9
A43	C ₆₂ H ₈₇ F ₃ N ₁₀ O ₈	[M + H] = 1157,68	[M + H] = 1157,9
A44	C ₆₂ H ₈₅ N ₁₁ O ₇	[M + H] = 1096,67	[M + H] = 1096,9
B7	C ₆₅ H ₈₈ N ₁₀ O ₆	[M + H] = 1113,7	[M + H] = 1113,7
B8	C ₆₃ H ₈₈ F ₃ N ₁₁ O ₇	[M + H] = 1176,7	[M + H] = 1176,8
B9	C ₆₀ H ₈₀ F ₃ N ₁₁ O ₆ S	[M + H] = 1148,7	[M + H] = 1148,8
B28	C ₆₅ H ₈₈ N ₁₀ O ₆	[M + H] = 1106,7	[M + H] = 1106,7
B29	C ₆₃ H ₈₈ F ₃ N ₁₁ O ₇	[M + H] = 1169,7	[M + H] = 1169,7
B30	C ₆₀ H ₈₀ F ₃ N ₁₁ O ₆ S	[M + H] = 1141,6	[M + H] = 1141,7

Ensayos biológicos

Todos los compuestos de la presente mostraron una IC₅₀ de 1,1 µM o menor en el ensayo de potencia

5 AsPC-1 (K-Ras G12D) pERK descrito a continuación.

Ensayo de potencia: pERK

10 El objetivo de este ensayo es medir la capacidad de los compuestos de prueba para inhibir K–Ras en las células. La activación de K–Ras induce un aumento de la fosforilación de ERK en la treonina 202 y la tirosina 204 (pERK). Este procedimiento mide la disminución de la pERK celular en respuesta a los compuestos de ensayo. El procedimiento descrito a continuación en células AsPC-1 es aplicable a K–

Ras G12D.

Nota: Este protocolo puede ejecutarse sustituyendo otras líneas celulares para caracterizar inhibidores de otras variantes de RAS, incluyendo, por ejemplo, H358 (K-Ras G12C), Capan-1 (K-Ras G12V) o NCI-H1355 (K-Ras G13C).

Las células AsPC-1 se cultivaron y mantuvieron utilizando medios y procedimientos recomendados por la ATCC. El día anterior a la adición del compuesto, las células se colocaron en placas de cultivo celular de 384 pocillos (40 µl/pocillo) y se cultivaron durante la noche en una incubadora a 37 °C y 5% de CO₂. Los compuestos de prueba se prepararon en 10 diluciones triples en DMSO, con una concentración alta de 10 mM. El día del ensayo, se añadieron 40 nL de compuesto de prueba a cada pocillo de la placa de cultivo celular utilizando un manipulador de líquidos Echo550 (LabCyte®). Las concentraciones del compuesto de prueba se ensayaron por duplicado. Tras la adición del compuesto, las células se incubaron durante 4 horas a 37 °C, 5% de CO₂. Tras la incubación, se eliminó el medio de cultivo y las células se lavaron una vez con solución salina tamponada con fosfato.

El nivel de pERK celular se determinó utilizando el Kit de ensayo AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2 (PerkinElmer). Las células se lisaron en 25 µl de tampón de lisis, con agitación a 600 RPM a temperatura ambiente. El lisado (10 µl) se transfirió a una placa Opti de 384 pocillos (PerkinElmer) y se añadieron 5 µl de mezcla aceptora. Tras una incubación de 2 horas en la oscuridad, se añadieron 5 µl de mezcla donante, se selló la placa y se incubó 2 horas a temperatura ambiente. La señal se leyó en un lector de placas Envision (PerkinElmer) utilizando la configuración estándar de AlphaLISA. El análisis de los datos brutos se realizó en Excel (Microsoft) y Prism (GraphPad). La señal se representó frente al logaritmo decimal de la concentración del compuesto, y la IC₅₀ se determinó ajustando un modelo de respuesta de concentración sigmoide de 4 parámetros.

El Compuesto A y el Compuesto B, inhibidores representativos de KRAS G12D de la presente invención, demostraron una modulación potente y duradera de la vía RAS en tumores de xenoinjerto in vivo de adenocarcinoma pancreático humano

Métodos: Se utilizó el modelo de ratón de xenoinjerto de adenocarcinoma pancreático humano HPAC KRAS^{G12D/WT} para un estudio PK/PD de dosis única. Tanto el Compuesto A como el Compuesto B se administraron mediante sonda oral (po) a 100 mg/kg. Los grupos de tratamiento con recolecciones de muestras en diversos momentos se resumen en la Tabla 5 que figura más adelante. Se tomaron

muestras del tumor para evaluar la modulación de la vía de señalización de RAS/ERK a través de la medición del nivel de ARNm de *DUSP6* humano en un ensayo qPCR. Se tomaron muestras de sangre para evaluar la concentración plasmática sin unión a través de un ensayo bioanalítico LC-MS.

- 5 **Resultados:** En la FIG. 1, ambos inhibidores de KRAS^{G12D} covalente, el Compuesto A y el Compuesto B, llevaron a la inhibición de los niveles de ARNm de *DUSP6* en tumores con xenoinjerto de HPAC a las 4h después de la dosificación, lo que indica una modulación potente de la vía RAS. Los efectos de inhibición del Compuesto A y del Compuesto B sobre los niveles de ARNm de *DUSP6* fueron duraderos hasta 48 horas después de la administración del fármaco.

10

Tabla 5. Resumen de los grupos de tratamiento, dosis y puntos temporales para el estudio PD de dosis única mediante el uso de tumores HPAC.

Compuesto/grupo	Dosis/Regimen	PD, n = 3/punto temporal	PK, n = 3/punto temporal
Control de vehículo	10 ml/kg po	1h, 24h	1h, 24h
Compuesto A	100 mg/kg po	1h, 4h, 8h, 24h, 48h	0,5h, 1h, 2h, 4h, 8h, 24h, 48h
Compuesto B	100 mg/kg po	1h, 4h, 8h, 24h, 48h	0,5h, 1h, 2h, 4h, 8h, 24h, 48h

15

El Compuesto A y el Compuesto B, inhibidores representativos de KRAS G12D de la presente invención, mostraron una reticulación tumoral potente, congruente con una inhibición significativa de DUSP6

20

Métodos: Las muestras tumorales recolectadas en los momentos indicados del ensayo PK/PD de dosis única, tal como se describe en la FIG. 1 que antecede se homogeneizaron para la extracción de proteínas. Los lisados de proteínas se sometieron luego a transferencia Western con mAb de Ras de conejo (Abcam ab108602) y mAb de β -actina (CST-4967). Se detectó la aparición de bandas de mayor peso molecular (MW) (bandas KRAS G12D reticuladas) en muestras de tumor en las que los compuestos se unieron de manera covalente a las proteínas KRAS G12D.

25

Resultados: Tal como se muestra en la FIG. 2, tanto el Compuesto A como el Compuesto B presentaron una reticulación tumoral potente a las 4 horas y hasta las 24 horas, lo que coincide con una inhibición significativa de *DUSP6*.

El Compuesto A y el Compuesto B, inhibidores representativos de KRAS G12D de la presente

invención, impulsaron una regresión tumoral profunda y fueron tolerados en el modelo HPAC KRAS G12D CDX

Métodos: Los efectos del Compuesto A y el Compuesto B sobre el crecimiento de células tumorales *in vivo* se evaluaron en el modelo de xenoinjerto de adenocarcinoma pancreático humano HPAC KRAS^{G12D/wt} mediante el uso de ratones atímicos BALB/c hembra (6-8 semanas de vida). Se implantó a los ratones con células tumorales HPAC en PBS (3×10^6 células/ratón) por vía subcutánea en el flanco. Luego de que los tumores alcanzaran un tamaño promedio de $\sim 130 \text{ mm}^3$, los ratones se asignaron de manera aleatoria a grupos de tratamiento para iniciar la administración de los artículos de ensayo o vehículo. Cada uno del Compuesto A y el Compuesto B se administró a través de sonda oral (po) una vez al día a 100 mg/kg. Se midió el peso corporal y el volumen tumoral (mediante calibres) dos veces por semana hasta los puntos finales del estudio.

Resultados: La FIG. 3A muestra que tanto el Compuesto A como el Compuesto B, agentes individuales administrados a 100 mg/kg po diarios, condujeron a la regresión de todos los tumores en los grupos (regresión definida como una regresión tumoral $>10\%$ a partir del valor de referencia) al final del tratamiento (Día 28 después del inicio del tratamiento) en un modelo HPAC CDX con KRAS^{G12D} heterocigota. De hecho, 8 de cada 10 tumores y 9 de cada 10 tumores alcanzaron una regresión completa (regresión completa definida como $>85\%$ de regresión tumoral a partir del valor de referencia) al Día 28 en los grupos de Compuesto A (100 mg/kg po qd) y Compuesto B (100 mg/kg po qd), respectivamente (FIG. 3C). La actividad antitumoral de ambos compuestos fue estadísticamente significativa en comparación con el grupo control ($***p < 0,001$, ANOVA unidireccional común con comparaciones múltiples a través de una prueba de Tukey post-hoc).

La gráfica de porcentaje de variación de peso corporal (%BWC) de la FIG. 3B muestra que no se observó pérdida de peso corporal con el grupo de Compuesto A (100 mg/kg po qd) ni de Compuesto B (100 mg/kg po qd), lo que indica que ambos compuestos a 100 mg/kg fueron bien tolerados.

Aunque la invención se ha descrito en relación con modalidades específicas de la misma, se entenderá que es susceptible de modificaciones adicionales y esta solicitud pretende cubrir cualquier variación, uso o adaptación de la invención siguiendo, en general, los principios de la invención e incluyendo tales desviaciones de la presente descripción que entren dentro de la práctica conocida o habitual dentro de la técnica a la que pertenece la invención y puedan aplicarse a las características esenciales establecidas en el presente documento.

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes se incorporan aquí por referencia en su totalidad en la misma medida que si se indicara específica e individualmente que cada publicación, patente o solicitud de patente se incorpora por referencia en su totalidad.