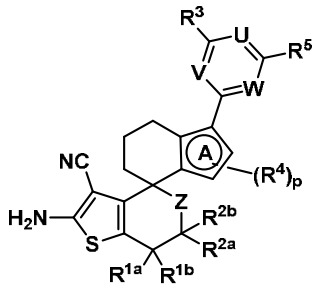
TIOFENOS 2-AMINO-3-CIANO ANULADOS Y DERIVADOS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a tiofenos 2-amino-3-ciano anulados y derivados de la Fórmula **(I)**



(I)

en donde $\mathbf{R^{1a}}$, $\mathbf{R^{1b}}$, $\mathbf{R^{2a}}$, $\mathbf{R^{2b}}$, **Z**, $\mathbf{R^3}$ a $\mathbf{R^5}$, **A**, **p**, **U**, **V** y **W** tienen los significados dados en las reivindicaciones y la memoria descriptiva, su uso como inhibidores de KRAS, composiciones farmacéuticas y preparaciones que contienen dichos compuestos y su uso como medicamentos/usos médicos, especialmente como agentes para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades oncológicas, por ejemplo, el cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata de Kirsten V-Ki-ras2 (KRAS) es una GTPasa pequeña de la familia de proteínas RAS que existe en células unidas a GTP o unidas a GDP (McCormick *et al.*, J. Mol. Med. (Berl)., 2016, 94(3):253-8; Nimnual *et al.*, Sci. STKE., 2002, 2002(145):pe36). La unión de las proteínas activadoras de GTPasa (GAP), tal como NF1, aumenta la actividad GTPasa de las proteínas de la familia RAS. La unión de factores intercambiadores de nucleótido de guanina (GEF), tal como SOS1 (Son of Sevenless 1), promueve la liberación de GDP de las proteínas de la familia RAS, lo que permite la unión de GTP (Chardin *et al.*, Science, 1993, 260(5112):1338-43). Cuando están unidas a GTP, las proteínas de la familia RAS están activas y se acoplan a proteínas efectoras, que incluyen C-RAF y fosfoinositido 3-quinasa (PI3K), para promover la vía de RAF/mitógeno o quinasas reguladas por señales extracelulares (MEK/ERK), la vía PI3K/AKT/diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) y la vía RalGDS (estimulador de disociación de nucleótidos de guanina Ral) (McCormick *et al.*, J. Mol. Med. (Berl)., 2016, 94(3):253-8; Rodriguez-Viciana *et al.*, Cancer Cell. 2005, 7(3):205-6). Estas vías afectan diversos

procesos celulares, tales como la proliferación, supervivencia, metabolismo, motilidad, angiogénesis, inmunidad y crecimiento (Young *et al.*, Adv. Cancer Res., 2009, 102:1-17; Rodriguez-Viciana *et al.*, Cancer Cell. 2005, 7(3):205-6).

Las mutaciones asociadas al cáncer en las proteínas de la familia RAS suprimen su actividad GTPasa intrínseca e inducida por GAP, lo que conlleva un crecimiento en la población de proteínas de la familia RAS mutantes activas/unidas a GTP (McCormick *et al.*, Expert Opin. Ther. Targets., 2015, 19(4):451-4; Hunter *et al.*, Mol. Cancer Res., 2015, 13(9):1325-35). A su vez, esto conlleva una activación constante de vías efectoras (por ejemplo, las vías RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT/mTOR, RalGDS) corriente abajo de las proteínas de la familia RAS mutantes. Las mutaciones de KRAS (por ejemplo, los aminoácidos G12, G13, Q61, A146) se encuentran en varios tipos de cáncer humano, lo que incluye cáncer de pulmón, cáncer colorrectal y cáncer de páncreas (Cox *et al.*, Nat. Rev. Drug Discov., 2014, 13(11):828-51). Las alteraciones (por ejemplo, mutación, sobreexpresión, amplificación de genes) en las proteínas de la familia RAS/genes RAS también se han descrito como un mecanismo de resistencia contra medicamentos contra el cáncer, tales como los anticuerpos EGFR cetuximab y panitumumab (Leto *et al.*, J. Mol. Med. (Berl). 2014 Jul;92(7):709-22) y el inhibidor de tirosina quinasa EGFR osimertinib/AZD9291 (Ortiz-Cuaran *et al.*, Clin. Cancer Res., 2016, 22(19):4837-47; Eberlein *et al.*, Cancer Res., 2015, 7 5(12):2489-500).

En un subconjunto de indicaciones tumorales como el cáncer gástrico, el cáncer de la unión gastroesofágica y el cáncer de esófago, la amplificación importante del protooncogén KRAS de tipo silvestre (WT) actúa como una alteración impulsora y hace que los modelos tumorales que llevan este genotipo sean adictos a KRAS *in vitro* e *in vivo* (Wong *et al*. Nat Med., 2018, 24(7):968-977). Por el contrario, las líneas celulares KRAS WT no amplificadas son independientes de KRAS, a menos que porten alteraciones secundarias en los genes que provocan indirectamente la activación de KRAS (Meyers *et al*., Nat Genet., 2017, 49:1779-1784). En función de estos datos, se espera una ventana terapéutica para un agente dirigido a KRAS con una actividad de direccionamiento a KRAS WT.

Las alteraciones genéticas que afectan, por ejemplo, al codón 12 de KRAS sustituyen el residuo de glicina que se encuentra naturalmente en esta posición por diferentes aminoácidos, tales como el ácido aspártico (la mutación G12D o KRAS G12D), la cisteína (la mutación G12C o KRAS G12C), la valina (la mutación G12V o KRAS G12V), entre otros. De manera similar, las mutaciones dentro de los codones

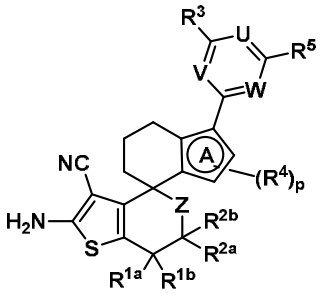
13, 61 y 146 de KRAS se encuentran comúnmente en el gen KRAS. En total, las mutaciones de KRAS son detectables en 35 % de los tipos de cáncer de pulmón, 45 % de los tipos de cáncer colorrectales y hasta 90 % de los tipos de cáncer de páncreas (Herdeis *et al*., Curr Opin Struct Biol., 2021, 71:136-147).

En resumen, se espera que los aglutinantes/inhibidores de tipo silvestre o mutados por KRAS (por ejemplo, G12D, G12V y G12C) proporcionen eficacia contra el cáncer.

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos compuestos eficaces en el tratamiento de tipos de cáncer mediados por KRAS, especialmente, KRAS mutado en la posición 12 o 13 y/o en cáncer mediado por KRAS amplificado de tipo silvestre, que también posean propiedades farmacológicas deseables, que incluyen, entre otras: estabilidad metabólica, unión a proteínas plasmáticas, solubilidad y permeabilidad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que los compuestos de la Fórmula **(I)**



(I) , en donde

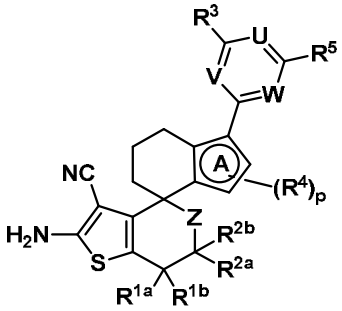
R^{1a}, **R^{1b}**, **R^{2a}**, **R^{2b}**, **Z**, **R^3** a **R^5**, **A**, **p**, **U**, **V** y **W** tienen los significados dados a continuación, actúan como inhibidores de KRAS y están involucrados en el control de la proliferación celular. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anormal.

Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos descritos en la presente poseen actividad antitumoral, lo que los hace útiles para inhibir la proliferación celular descontrolada que surge de enfermedades malignas. Se cree que esta actividad antitumoral se deriva, entre otras cosas, de la inhibición de KRAS mutado en la posición 12 o 13, preferentemente, KRAS mutante G12D, G12V o G13D, o inhibición de KRAS WT, especialmente, KRAS WT amplificado. Ventajosamente, los compuestos pueden ser selectivos para ciertos mutantes de KRAS, preferentemente, KRAS G12D, o pueden ser eficaces contra un panel de mutaciones de KRAS, incluso

KRAS de tipo silvestre amplificado.

Además, los compuestos de la invención poseen ventajosamente propiedades farmacológicas deseables, que incluyen, entre otras: estabilidad metabólica, unión a proteínas plasmáticas, solubilidad y permeabilidad.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**



(I) , en donde

R^{1a} y **R^{1b}** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, halógeno, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ alquilo), $-N(C_{1-4}$ alquilo$)_2$, C_{3-5} cicloalquilo y heterociclilo de 3-5 miembros;

R^{2a} y **R^{2b}** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, halógeno, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ alquilo),

$-N(C_{1-4}$ alquilo$)_2$, C_{3-5} cicloalquilo y heterociclilo de 3-5 miembros;

y/u, opcionalmente, uno de **R^{1a}** o **R^{1b}** y uno de **R^{2a}** o **R^{2b}** junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de ciclopropano;

Z es $-(CR^{6a}R^{6b})_n-$;

cada **R^{6a}** y **R^{6b}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, halógeno, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ alquilo), $-N(C_{1-4}$ alquilo$)_2$, C_{3-5}cicloaquilo y heterociclilo de 3-5 miembros;

o **R^{6a}** y **R^{6b}** junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de ciclopropano;

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-N_3$, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-10 miembros están todos opcional e independientemente sustituidos con uno o más **R^7**

y/o **R^8** idénticos o diferentes;

cada **R^7** se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -OR^8, -NR^8R^8, -$C(=O)R^8$, -$C(=O)OR^8$, -$C(=O)NR^8R^8$, -$NHC(=O)OR^8$ y el sustituyente bivalente =O;

cada **R^8** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10}arilo y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10}arilo y heteroarilo de 5-10 miembros están todos opcionalmente sustituidos con uno o más **R^9** y/o **R^{10}** idénticos o diferentes;

cada **R^9** se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OR^{10}, -$NR^{10}R^{10}$ y -$C(O)NR^{10}R^{10}$;

cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en C_{1-6} alcoxi, C_{3-10} cicloalquilo y heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo;

W es nitrógeno (-N=) o -CH=;

V es nitrógeno (-N=) o -CH=;

U es nitrógeno (-N=) o -C(**R^{11}**)=;

R^{11} se selecciona de hidrógeno, halógeno y C_{1-4} alcoxi;

el anillo **A** es un anillo seleccionado del grupo que consiste en pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol y triazol;

cada **R^4**, si está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, ciano-C_{1-6} alquilo, halógeno, -OH, -NH_2, -NH(C_{1-4} alquilo), -N(C_{1-4} alquilo)$_2$, -CN, C_{3-5} cicloalquilo y heterociclilo de 3-5 miembros;

p se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3;

R^5 es un heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido con uno o más, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi o un heterociclilo de 5-6 miembros idénticos o diferentes, en donde el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con ciclopropilo;

o **R^5** es -O-C_{1-6} alquilo sustituido con un heterociclilo de 3-11 miembros, en donde el heterociclilo de 3-11 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más **R^{12}** idénticos o diferentes,

cada **R^{12}** se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halógeno y heterociclilo de 3-11 miembros;

o una sal de este.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal de este, en donde ambos **R^{1a}** y **R^{1b}** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4}alquilo.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal de este, en donde ambos **R^{2a}** y **R^{2b}** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal de este, en donde ambos **R^{1a}** y **R^{1b}** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal de este, en donde ambos **R^{2a}** y **R^{2b}** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y flúor.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal de este, en donde **R^{1a}**, **R^{1b}**, **R^{2a}** y **R^{2b}** son hidrógeno.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal de este, en donde **n** es 0.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal de este, en donde **n** es 1; y

cada **R^{6a}** y **R^{6b}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-4}alquilo, C_{1-4}haloalquilo, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4}haloalcoxi, halógeno, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}alquilo)$, $-N(C_{1-4}alquilo)_2$, C_{3-5}cicloaquilo y heterociclilo de 3-5 miembros.

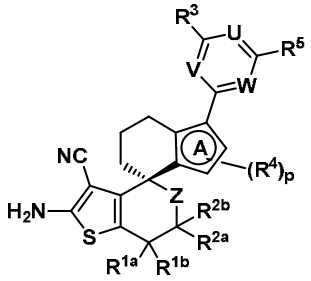
En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal de este, en donde **Z** es $-CH_2-$.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal de este, en donde **n** es 2;

cada **R^{6a}** y **R^{6b}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-4}alquilo, C_{1-4}haloalquilo, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4}haloalcoxi, halógeno, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}alquilo)$, $-N(C_{1-4}alquilo)_2$, C_{3-5}cicloaquilo y heterociclilo de 3-5 miembros.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal de este, en donde **p** es 0.

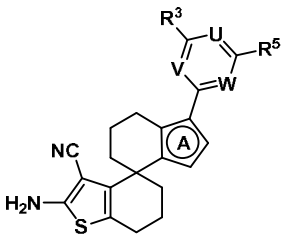
En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I*)**, o una sal de este



(I*) , en donde

R^{1a}, **R^{1b}**, **R^{2a}**, **R^{2b}**, **R^3**, **R^4**, **R^5**, **Z**, **U**, **V**, **W**, el anillo **A** y **p** son como se definen en la presente anteriormente o más adelante.

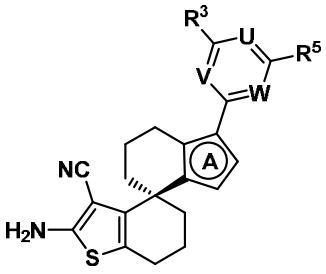
En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(Ia)**, o una sal de este



(Ia) , en donde

A, **V**, **U**, **W**, **R^3** y **R^5** se definen en la presente.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(Ib)**, o una sal de este



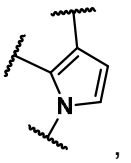
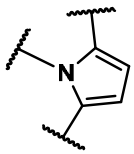
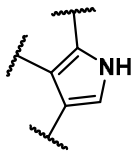
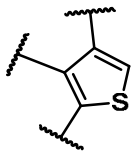
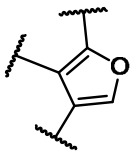
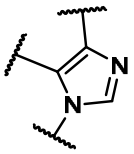
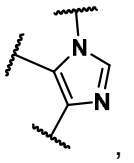
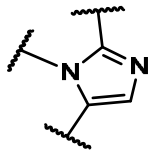
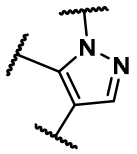
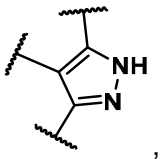
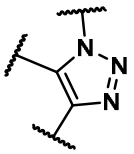
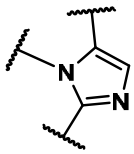
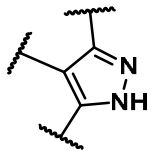
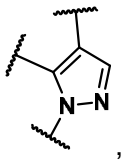
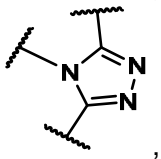
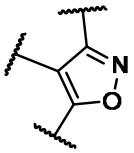
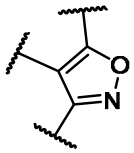
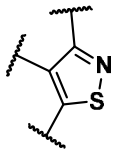
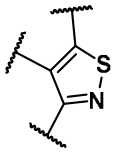
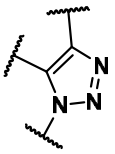
(Ib) , en donde

A, **V**, **U**, **W**, **R^3** y **R^5** se definen en la presente.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la invención, o una sal de este, en donde el anillo **A** es un anillo seleccionado del grupo que consiste en imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol y triazol.

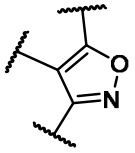
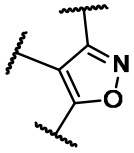
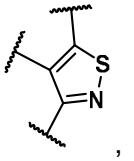
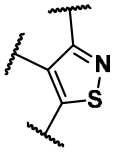
En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la invención, o una sal de este, en donde el anillo **A** es un anillo seleccionado del grupo que consiste en pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol y triazol.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la invención, o una sal de este, en donde el anillo **A** se selecciona del grupo que consiste en

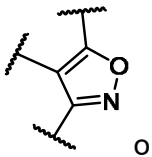
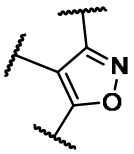
 ,  ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  y
 .

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la invención, o una sal de este, en donde el anillo **A** es isoxazol o isotiazol.

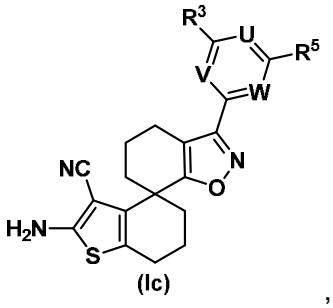
En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la invención, o una sal de este, en donde el anillo **A** se selecciona de

 ,  ,  y  .

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la invención, o una sal de este, en donde el anillo **A** es

 o  .

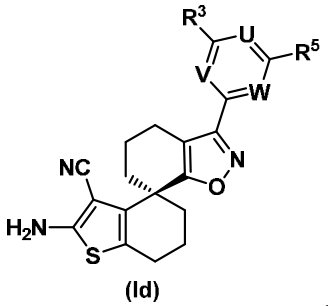
En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(Ic)**, o una sal de este



(Ic) , en donde

V, **U**, **W**, **R^3** y **R^5** son como se definen en la presente.

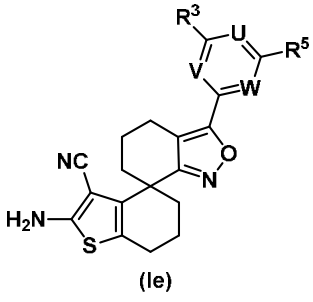
En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(Id)**, o una sal de este



(Id) , en donde

V, **U**, **W**, **R^3** y **R^5** son como se definen en la presente.

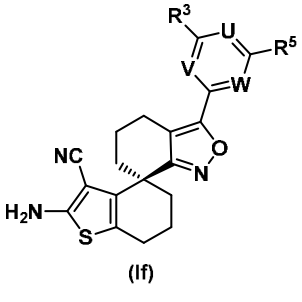
En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(Ie)**, o una sal de este



(Ie) , en donde

V, **U**, **W**, **R^3** y **R^5** son como se definen en la presente.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(If)**, o una sal de este



(If) , en donde

V, **U**, **W**, **R^3** y **R^5** son como se definen en la presente.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde al menos uno de **W**, **V** y **U** es nitrógeno.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

W es nitrógeno (-N=);

V es nitrógeno (-N=);

U es =C(**R**^{11})-;

R^{11} se selecciona de hidrógeno, halógeno y C_{1-4}alcoxi.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

W es -CH=;

V es nitrógeno (-N=);

U es =C(**R**^{11})-;

R^{11} se selecciona de hidrógeno, halógeno y C_{1-4}alcoxi.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

V es -CH=;

W es nitrógeno (-N=);

U es =C(**R**^{11})-;

R^{11} se selecciona de hidrógeno, halógeno y C_{1-4}alcoxi.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R^{11} se selecciona de hidrógeno, flúor, cloro y -O-CH_3.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

V es nitrógeno (-N=);

W es -CH=;

U es nitrógeno (-N=).

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

W es nitrógeno (-N=);

V es -CH=;

U es nitrógeno (-N=).

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**,

(Ib), **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

W es -CH=;

V es -CH=;

U es nitrógeno (-N=).

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

W es nitrógeno (-N=);

V es nitrógeno (-N=);

U es nitrógeno (-N=).

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

W es nitrógeno (-N=);

V es nitrógeno (-N=);

U es =C(**R**^{11})-;

R^{11} se selecciona de hidrógeno, halógeno y C_{1-4}alcoxi.

o en donde

V es nitrógeno (-N=);

W es -CH=;

U es nitrógeno (-N=).

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R^{5} es un heterociclilo de 6-11 miembros opcionalmente sustituido con uno o más, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o un heterociclilo de 5-6 miembros idénticos o diferentes, en donde el C_{1-6}alquilo es opcionalmente sustituido con ciclopropilo.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R^{5} es un heterociclilo de 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más, C_{1-4}alquilo idénticos o diferentes;

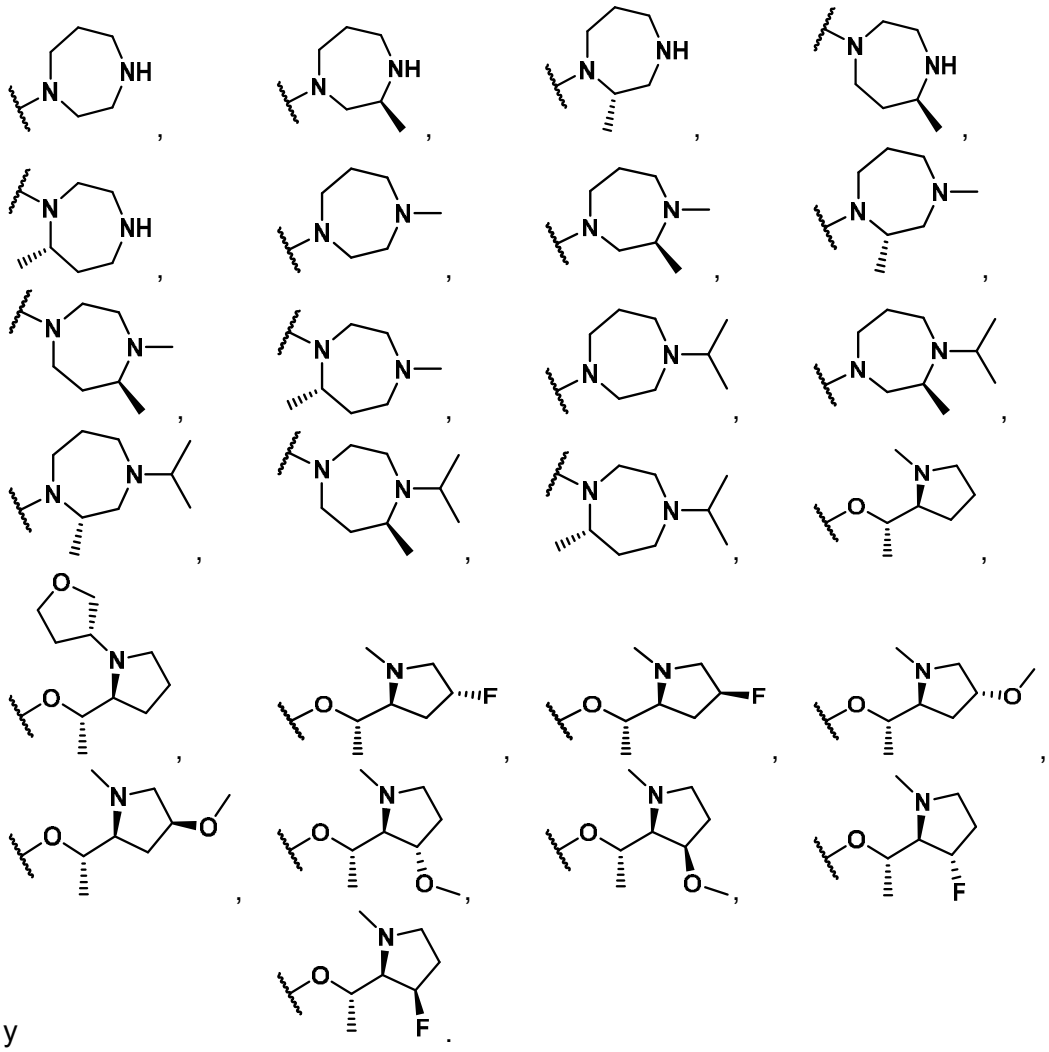
En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R^{5} es -O-C_{1-6}alquilo sustituido con un heterociclilo de 5-8 miembros, en donde el heterociclilo de 5-8 miembros es opcionalmente sustituido con uno o más, **R**^{12} idénticos o diferentes,

cada **R**^{12} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, halógeno y heterociclilo de 5 miembros.

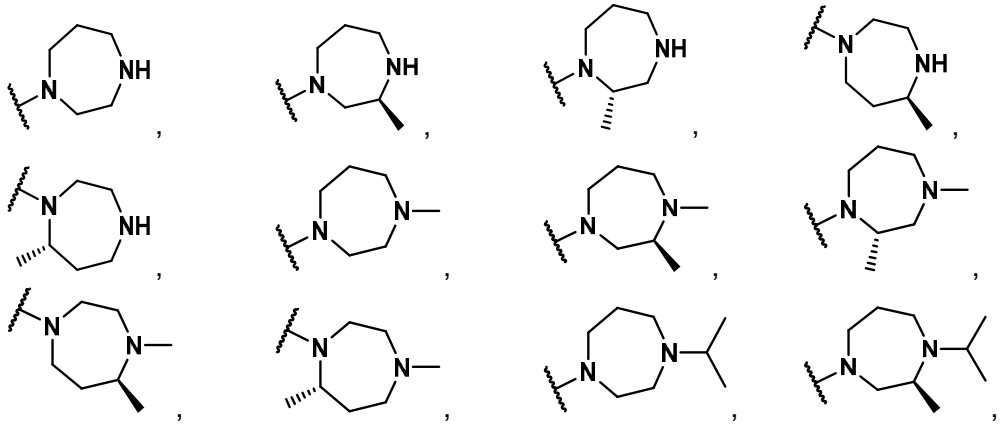
En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

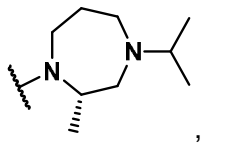
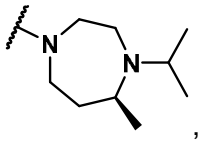
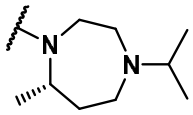
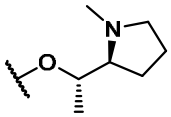
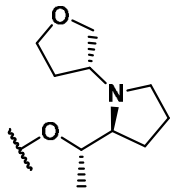
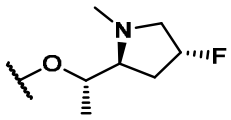
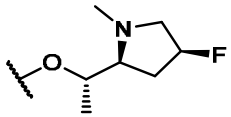
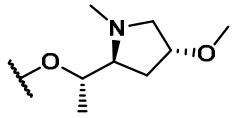
R^5 se selecciona del grupo que consiste en



y .

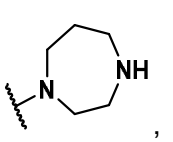
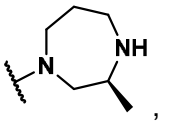
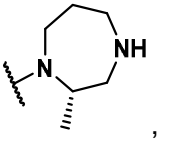
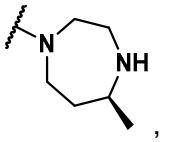
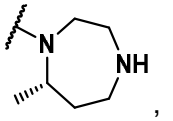
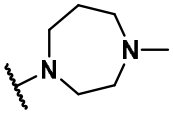
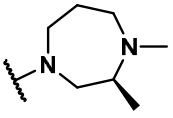
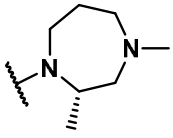
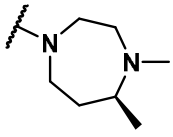
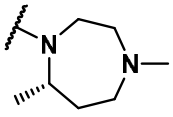
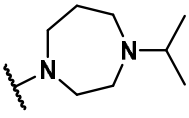
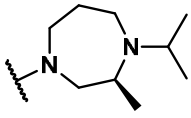
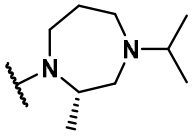
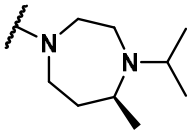
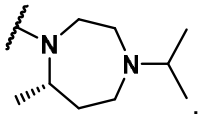
En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde **R^5** se selecciona del grupo que consiste en




,

,

,

,

,

,

Y

.

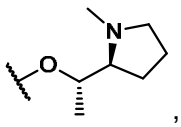
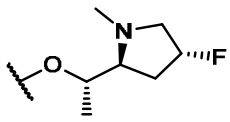
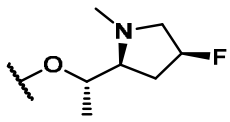
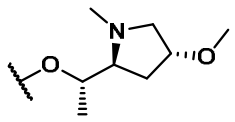
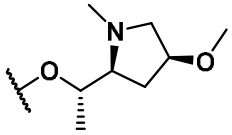
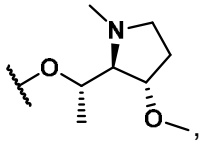
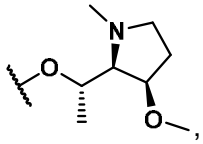
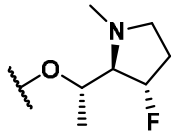
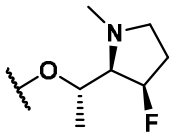
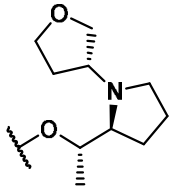
En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R^5 se selecciona del grupo que consiste en


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

.

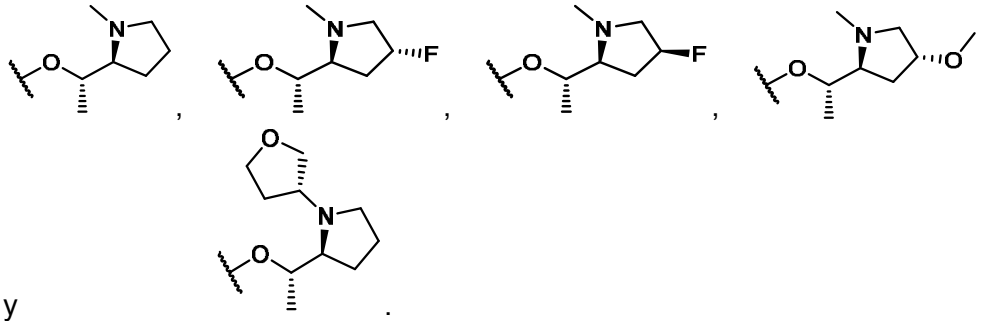
En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R^5 se selecciona del grupo que consiste en


,

,

,

,

,

,

,

,

y

.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

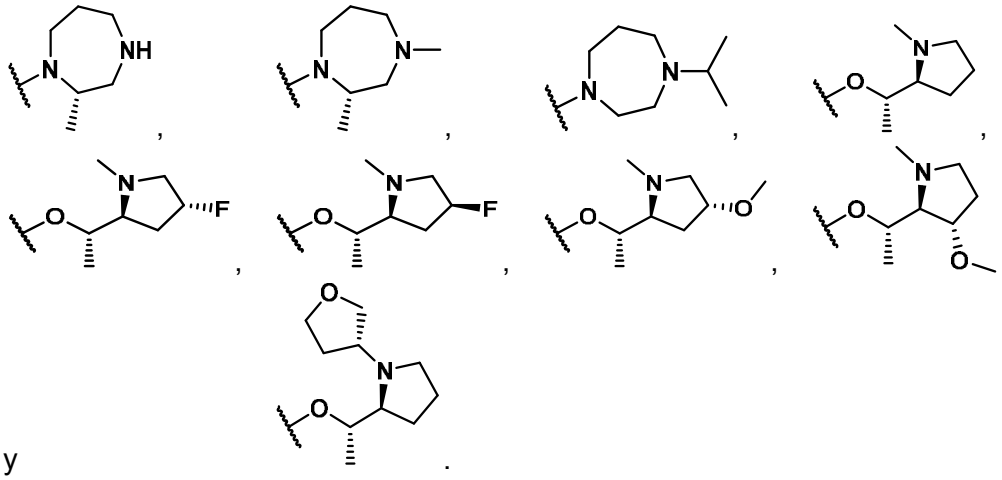
R^5 se selecciona del grupo que consiste en



y .

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R^5 se selecciona del grupo que consiste en



y .

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R^3 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-N_3$, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-10 miembros están todos opcional e independientemente sustituidos con uno o más **R^7** y/o **R^8** idénticos o diferentes;

cada **R^7** se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -OH, C_{1-6}alcoxi, $-NR^8R^8$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ y el sustituyente bivalente =O;

cada **R^8** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo, heterociclilo de 3-11 miembros y

heteroarilo de 5-10 miembros están todos opcionalmente sustituidos con uno o más **R[9]** y/o **R[10]** idénticos o diferentes;

cada **R[9]** se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OR^{10};

cada **R[10]** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6}alquilo, heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R[3] se selecciona del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, -N_3, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-10 miembros están todos opcional e independientemente sustituidos con uno o más **R[7]** y/o **R[8]** idénticos o diferentes;

cada **R[7]** se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OR^8, -NR^8R^8, halógeno, -CN, -$C(=O)R^8$, -$C(=O)OR^8$, -$C(=O)NR^8R^8$, -$NHC(=O)OR^8$ y el sustituyente bivalente =O;

cada **R[8]** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10}arilo y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10}arilo y heteroarilo de 5-10 miembros están todos opcionalmente sustituidos con uno o más **R[9]** y/o **R[10]** idénticos o diferentes;

cada **R[9]** se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OR^{10};

cada **R[10]** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6}alquilo, heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde **R[3]** se selecciona del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y -N_3.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde **R[3]** se selecciona del grupo que consiste en cloro, metilo, -CF_3 y -N_3.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R[3] se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-10 miembros están todos opcional e independientemente

sustituidos con uno o más **R^{7}** y/o **R^{8}** idénticos o diferentes;

cada **R^{7}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -OH, C_{1-6}alcoxi, -NR^8R^8, -$C(=O)R^8$, -$C(=O)OR^8$, -$C(=O)NR^8R^8$, -$NHC(=O)OR^8$ y el sustituyente bivalente =O;

cada **R^{8}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el C_{1-6} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-10 miembros están todos opcionalmente sustituidos con uno o más **R^{9}** y/o **R^{10}** idénticos o diferentes;

cada **R^{9}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OR^{10}, -$NR^{10}R^{10}$ y -$C(O)NR^{10}R^{10}$;

cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en C_{1-6} alcoxi, C_{3-10} cicloalquilo y heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R^{3} se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-10 miembros están todos opcional e independientemente sustituidos con uno o más **R^{7}** y/o **R^{8}** idénticos o diferentes;

cada **R^{7}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -OH, C_{1-6}alcoxi, -NR^8R^8, -$C(=O)R^8$, -$C(=O)OR^8$, -$C(=O)NR^8R^8$, -$NHC(=O)OR^8$ y el sustituyente bivalente =O;

cada **R^{8}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10}arilo y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10}arilo y heteroarilo de 5-10 miembros están todos opcionalmente sustituidos con uno o más **R^{9}** y/o **R^{10}** idénticos o diferentes;

cada **R^{9}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OR^{10};

cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6}alquilo, heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R^3 se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros están todos opcional e independientemente sustituidos con uno o más **R^7** y/o **R^8** idénticos o diferentes;

cada **R^7** se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -OR^8, -NR^8R^8, -C(=O)R^8, -C(=O)OR^8, -C(=O)NR^8R^8, -NHC(=O)OR^8 y el sustituyente bivalente =O;

cada **R^8** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el C_{1-6} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-10 miembros están todos opcionalmente sustituidos con uno o más **R^9** y/o **R^{10}** idénticos o diferentes;

cada **R^9** es -OH o C_{1-6} alcoxi;

cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R^3 se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros están todos opcional e independientemente sustituidos con uno o más **R^7** y/o **R^8** idénticos o diferentes;

cada **R^7** se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -OH, C_{1-6}alcoxi, -NR^8R^8, -C(=O)R^8, -C(=O)OR^8, -C(=O)NR^8R^8, -NHC(=O)OR^8 y el sustituyente bivalente =O;

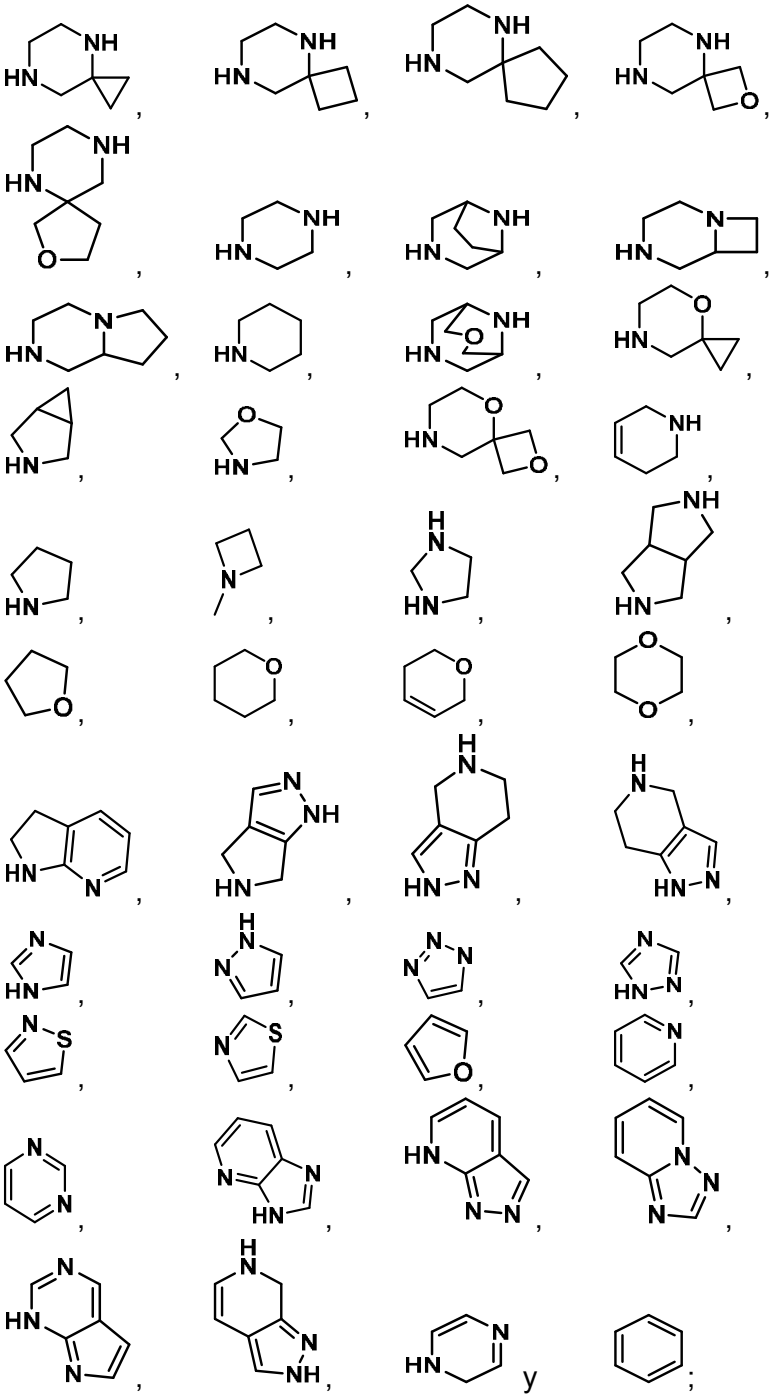
cada **R^8** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10}arilo y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10}arilo y heteroarilo de 5-10 miembros están todos opcionalmente sustituidos con uno o más **R^9** y/o **R^{10}** idénticos o diferentes;

cada **R^9** es -OH o C_{1-6} alcoxi;

cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R^3 se selecciona del grupo que consiste en



cada uno de los cuales está unido a la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** en cualquier posición de anillo mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno, y está opcional e independientemente sustituido con uno o más $\mathbf{R^7}$ y/o $\mathbf{R^8}$ idénticos o diferentes, en donde

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -OR^8, -NR^8R^8, -$C(=O)R^8$, -$C(=O)OR^8$, -$C(=O)NR^8R^8$, -$NHC(=O)OR^8$ y el sustituyente bivalente =O;

cada $\mathbf{R^8}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

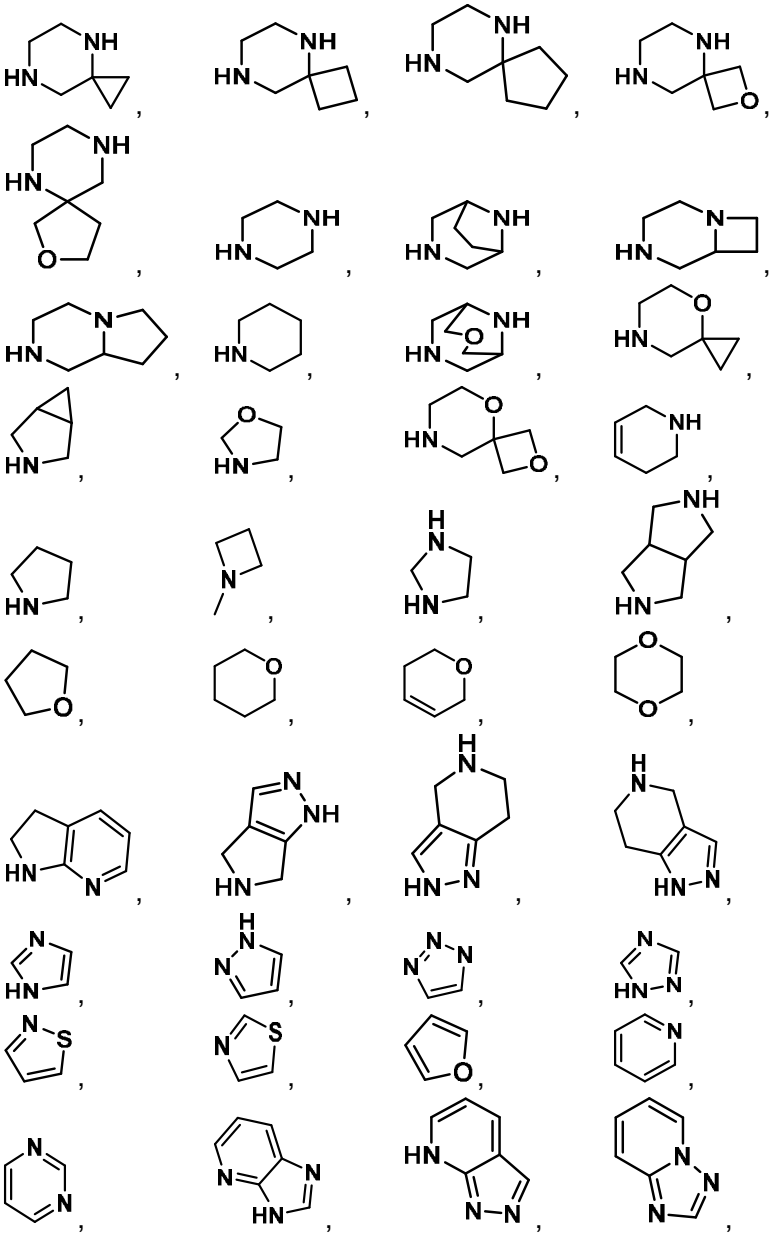
hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el C_{1-6} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-10 miembros están todos opcionalmente sustituidos con uno o más **R^9** y/o **R^{10}** idénticos o diferentes;

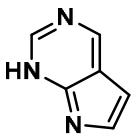
cada **R^9** es -OH o C_{1-6} alcoxi;

cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R^3 se selecciona del grupo que consiste en



 y  ;

cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con uno o más **R**^{7} y/o **R**^{8} idénticos o diferentes, en donde

cada **R**^{7} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -OR^{8}, -NR^{8}R^{8}, -C(=O)R^{8}, -C(=O)OR^{8}, -C(=O)NR^{8}R^{8}, -NHC(=O)OR^{8} y el sustituyente bivalente =O;

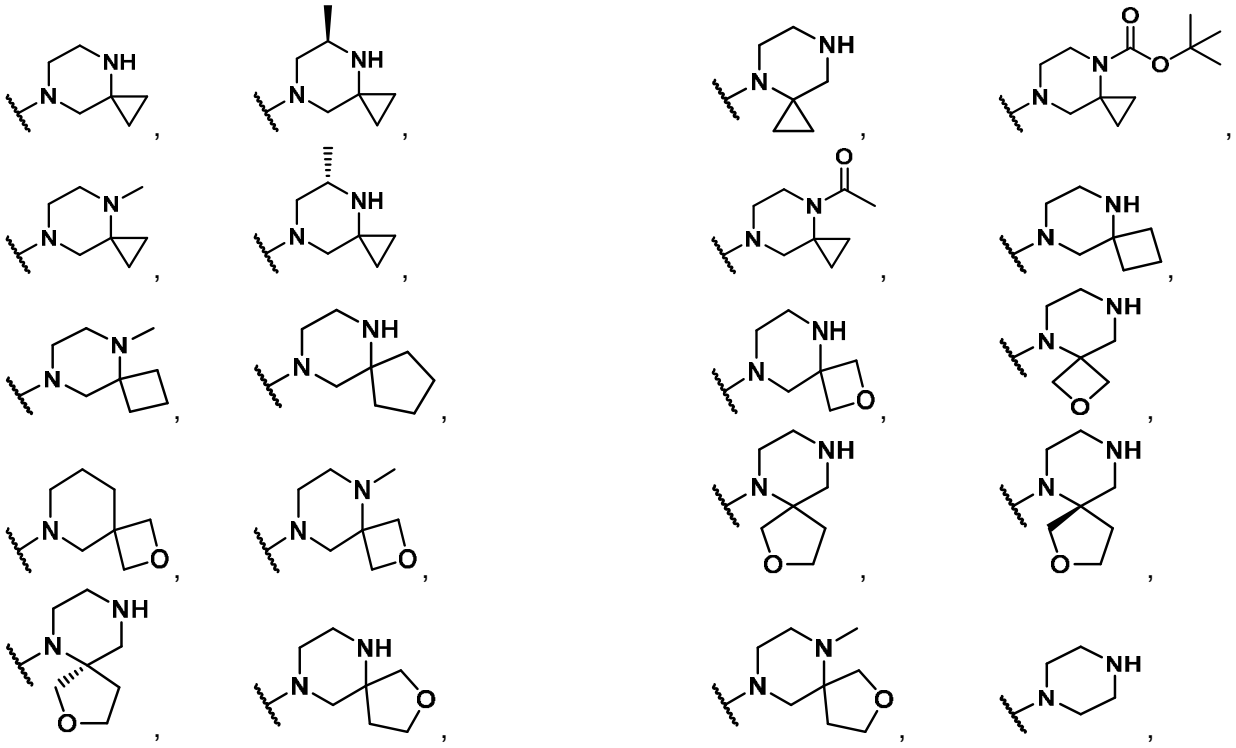
cada **R**^{8} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10}arilo y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10}arilo y heteroarilo de 5-10 miembros están todos opcionalmente sustituidos con uno o más **R**^{9} y/o **R**^{10} idénticos o diferentes;

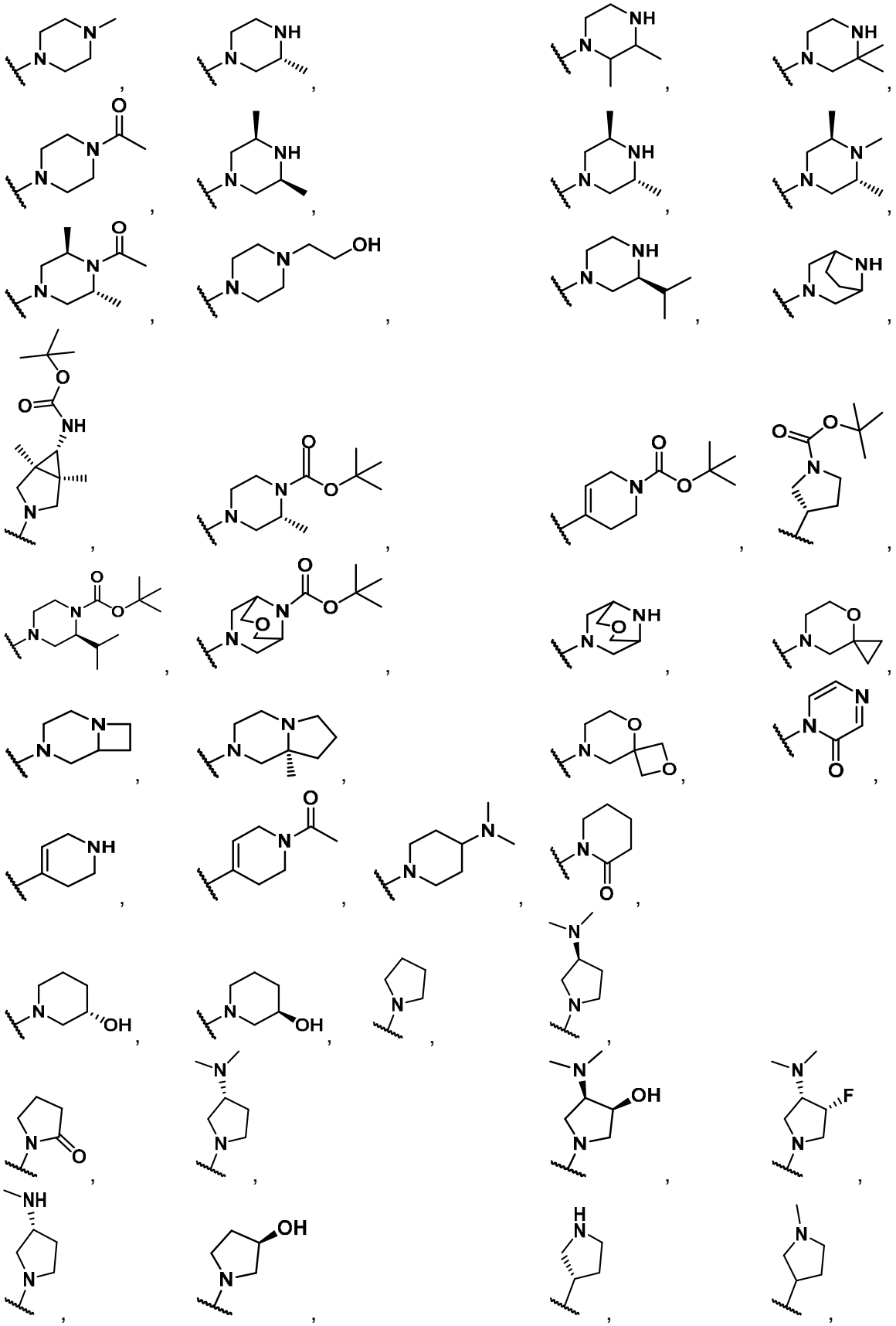
cada **R**^{9} es -OH o C_{1-6} alcoxi;

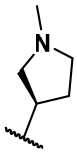
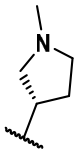
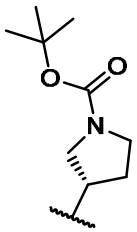
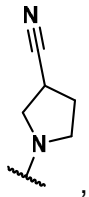
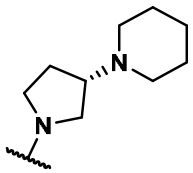
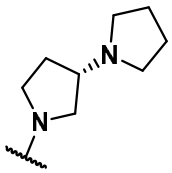
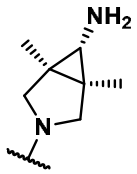
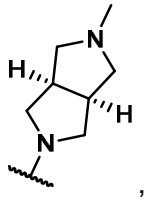
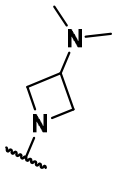
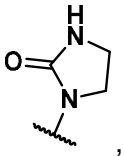
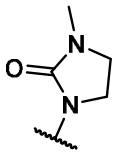
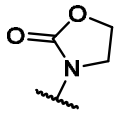
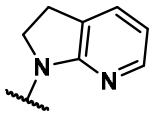
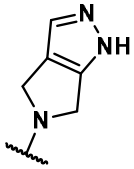
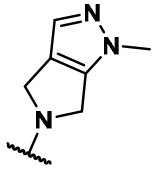
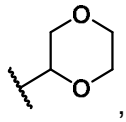
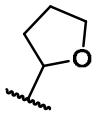
cada **R**^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros.

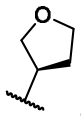
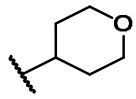
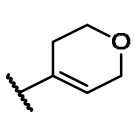
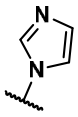
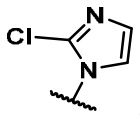
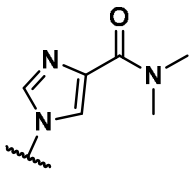
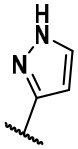
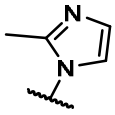
En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

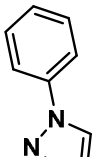
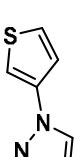
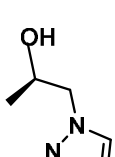
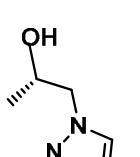
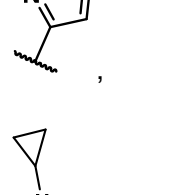
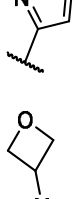
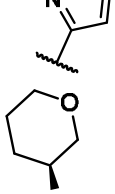
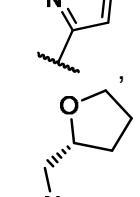
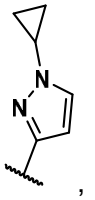
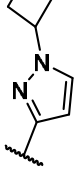
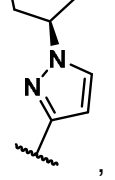
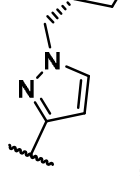
R^{3} se selecciona del grupo que consiste en

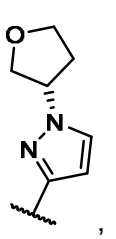
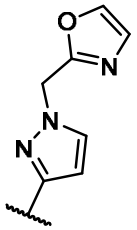
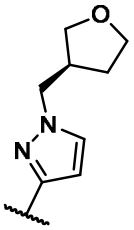
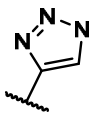
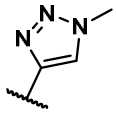
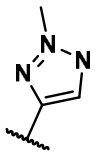
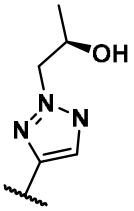
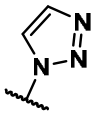
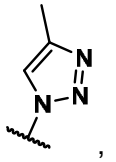
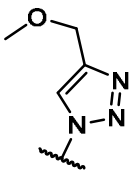
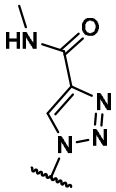
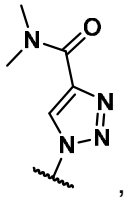
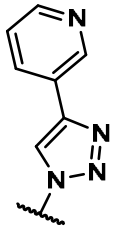
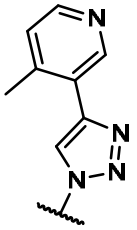
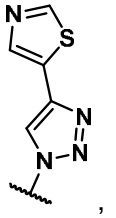
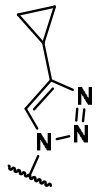
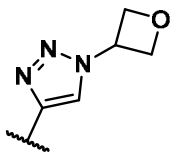
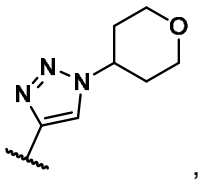
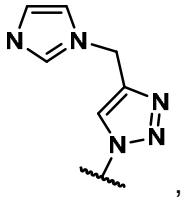
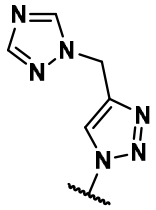
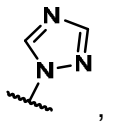
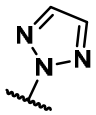
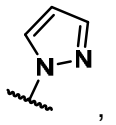
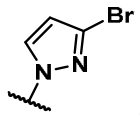
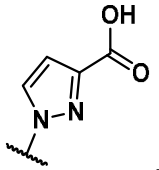
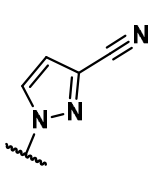
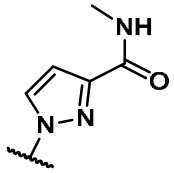
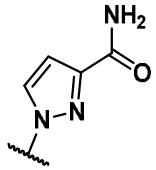
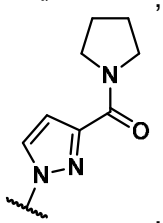
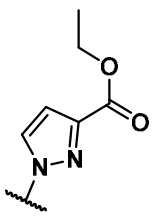
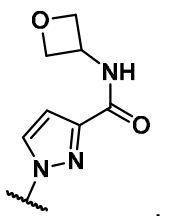
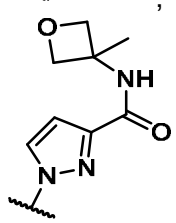


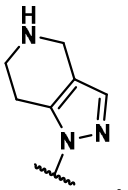
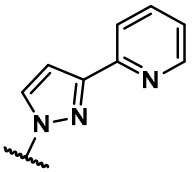
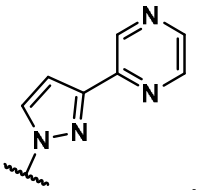
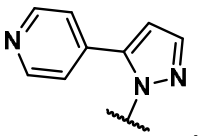
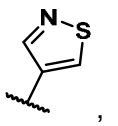
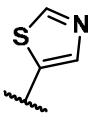
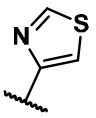
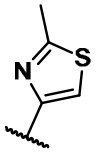
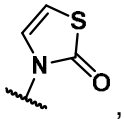
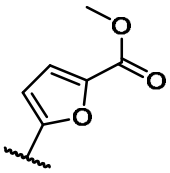
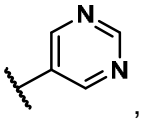
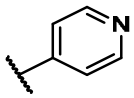
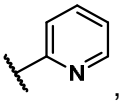
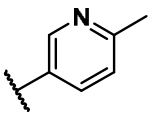
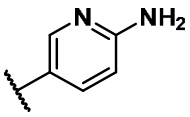
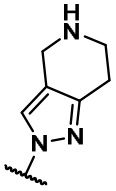
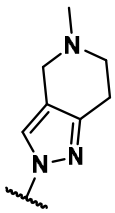
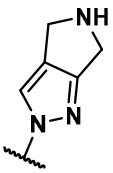
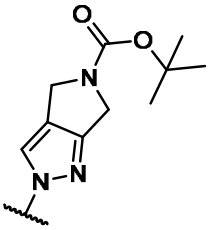
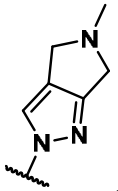
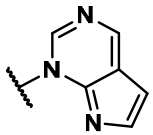
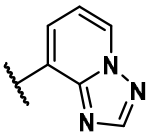
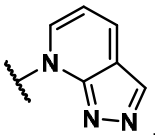
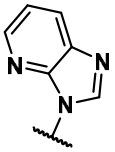
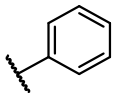
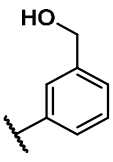
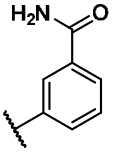
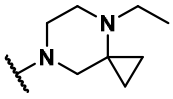
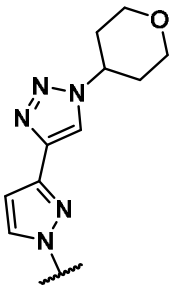
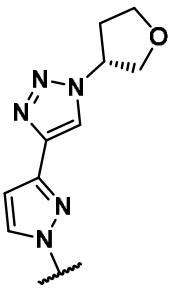
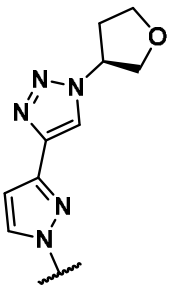
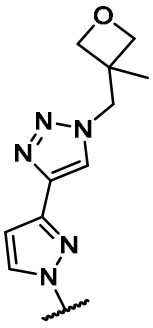


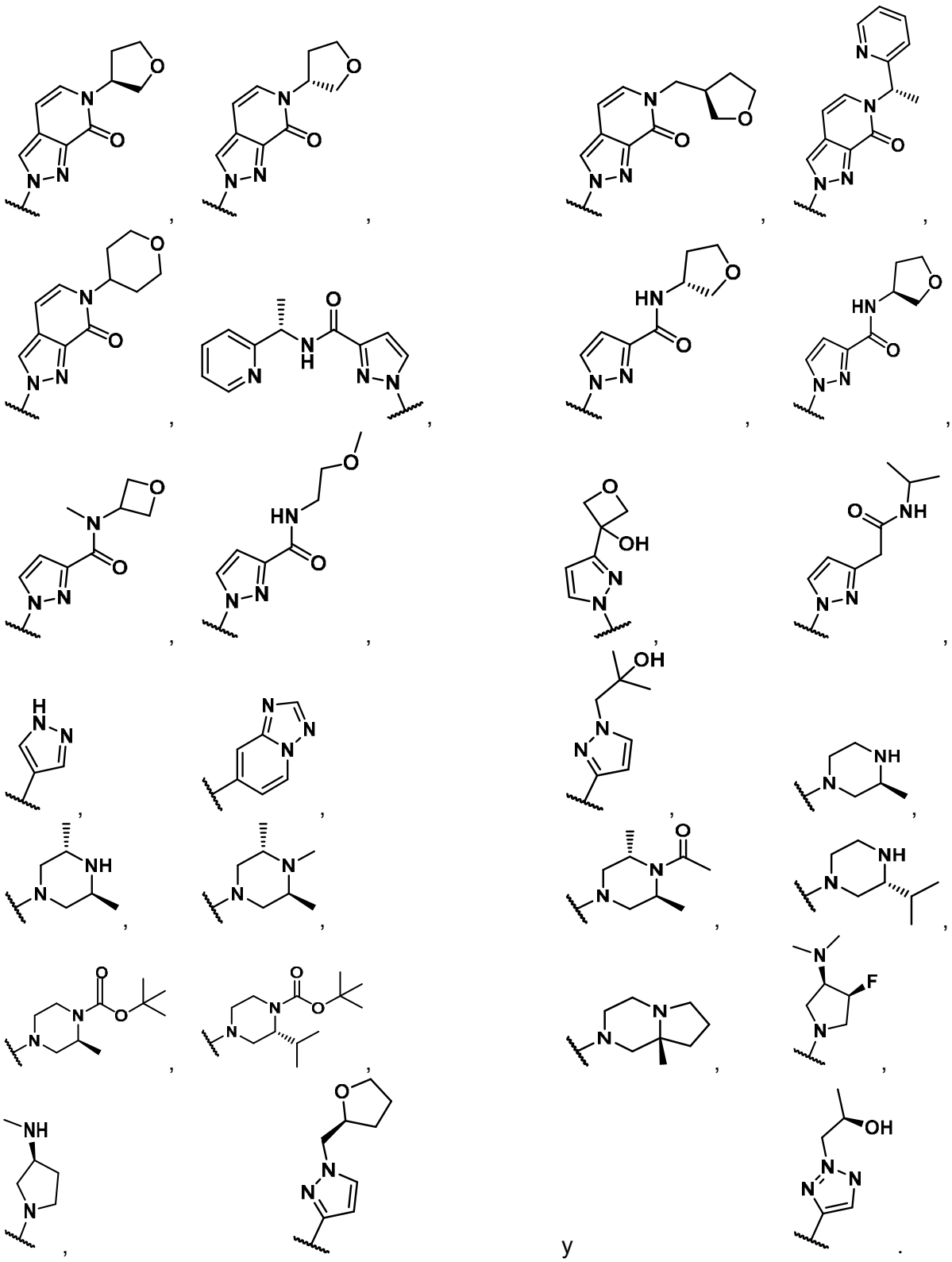

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R^3 es heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido con uno o más **R^7** y/o **R^8** idénticos o diferentes;

cada **R^7** se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, C_{1-6}alcoxi, -C(=O)R^8 y el sustituyente bivalente =O;

cada **R^8** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R^3 es heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido con uno o más **R^7** y/o **R^8** idénticos o diferentes;

cada **R^7** se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, C_{1-6}alcoxi, -C(=O)R^8 y el sustituyente bivalente =O;

cada **R^8** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**,

o una sal de este, en donde

R^3 es un heterociclilo de 5 miembros que contiene nitrógeno opcional e independientemente sustituido con uno o más **R^7** y/o **R^8** idénticos o diferentes;

cada **R^7** se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, C_{1-6} alcoxi, -NR^8R^8, halógeno, -CN, -C(=O)R^8, -C(=O)OR^8, -C(=O)NR^8R^8, -NHC(=O)OR^8 y el sustituyente bivalente =O;

cada **R^8** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6}alquilo y heterociclilo de 3-11 miembros.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R^3 es un heterociclilo de 3-11 miembros que contiene oxígeno;

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R^3 se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más **R^7** y/o **R^8** idénticos o diferentes;

cada **R^7** se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, C_{1-6}alcoxi, -CN, -C(=O)R^8, -C(=O)OR^8, -C(=O)NR^8R^8 y el sustituyente bivalente =O;

cada **R^8** se selecciona independientemente del grupo que consiste en

hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros están todos opcionalmente sustituidos con uno o más **R^{10}** idénticos o diferentes;

cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6}alquilo, heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R^3 se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más **R^7** y/o **R^8** idénticos o diferentes;

cada **R^7** se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, C_{1-6}alcoxi, -CN, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$ y el sustituyente bivalente =O;

cada **R^8** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo, heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros están todos opcionalmente sustituidos con uno o más **R^{10}** idénticos o diferentes;

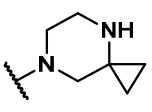
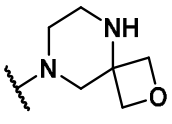
cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6}alquilo, heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R^3 es un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con $-C(=O)NR^8R^8$;

cada **R^8** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo y heterociclilo de 3-11 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con un heterociclilo de 3-11 miembros.

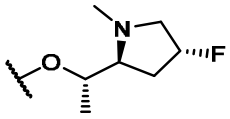
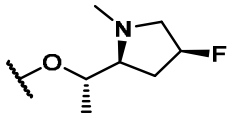
En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R^3 es  o  , ambos opcional e independientemente sustituidos con C_{1-6}alquilo;

W es nitrógeno (-N=);

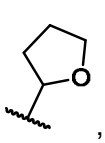
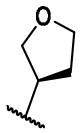
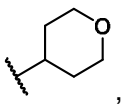
V es nitrógeno (-N=);

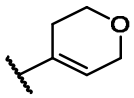
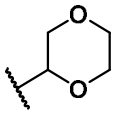
U es -C(**R**^{11})=; en donde **R**^{11} es hidrógeno o flúor; y

R^{5} es  o  .

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R^{3} se selecciona del grupo que consiste en

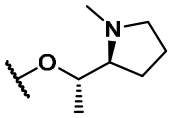
 ,  ,  ,  ,

 y  ;

W es nitrógeno (-N=);

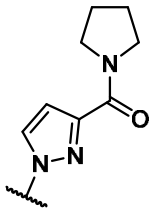
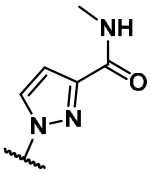
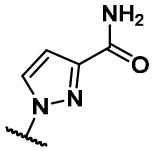
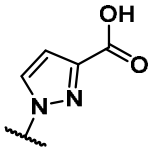
V es nitrógeno (-N=);

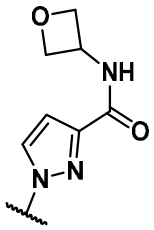
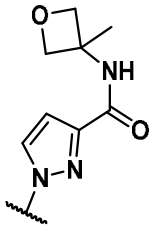
U es -CH=;

R^{5} es  .

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R^{3} se selecciona del grupo que consiste en

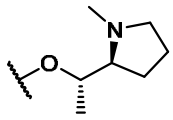
 ,  ,  ,  ,

 y  ;

W es -N=;

V es -N=;

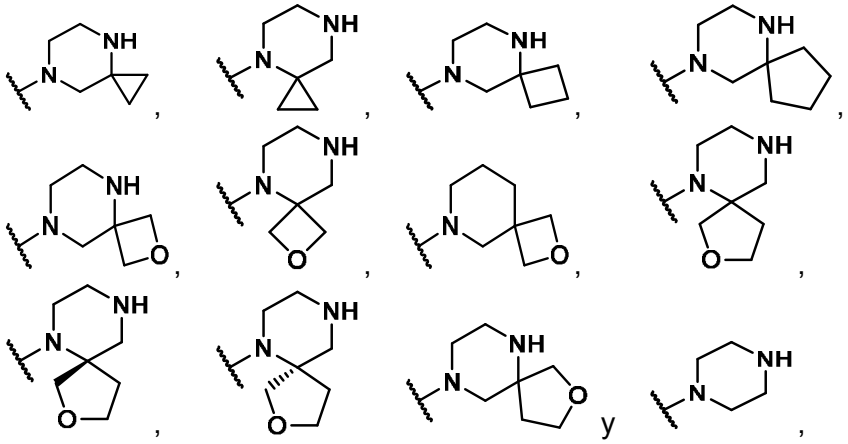
U es -CH=;

R^5 es  .

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**,

o una sal de este, en donde

R^3 es un heterociclilo de 3-11 miembros seleccionado del grupo que consiste en



cada uno de los heterociclilos de 3-11 miembros está opcional e independientemente sustituido con uno o más **R^7** y/o **R^8** idénticos o diferentes;

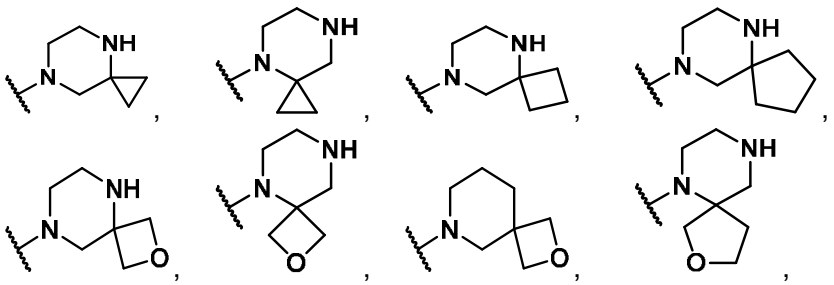
cada **R^7** se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, C_{1-6}alcoxi, -C(=O)R^8 y el sustituyente bivalente =O;

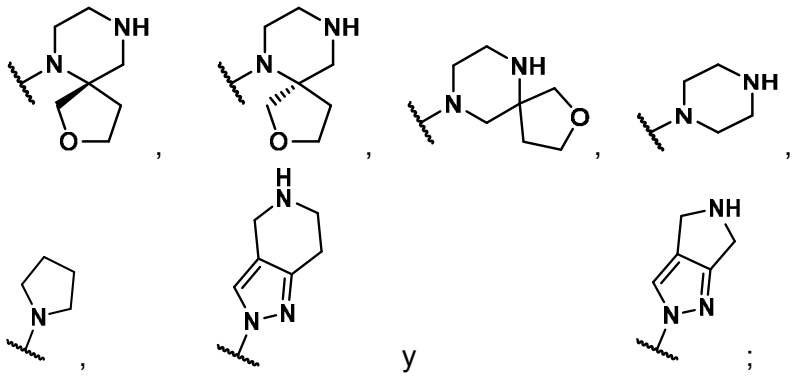
cada **R^8** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**,

o una sal de este, en donde

R^3 es un heterociclilo de 3-11 miembros o un heteroarilo de 8-9 miembros seleccionado del grupo que consiste en





cada uno de los heterociclilos de 3-11 miembros o heteroarilos de 8-9 miembros está opcional e independientemente sustituido con uno o más **R^{7}** y/o **R^{8}** idénticos o diferentes;

cada **R^{7}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OR^{8}, -NR^{8}R^{8}, halógeno, -CN, -C(=O)R^{8}, -C(=O)OR^{8}, -C(=O)NR^{8}R^{8}, -NHC(=O)OR^{8} y el sustituyente bivalente =O;

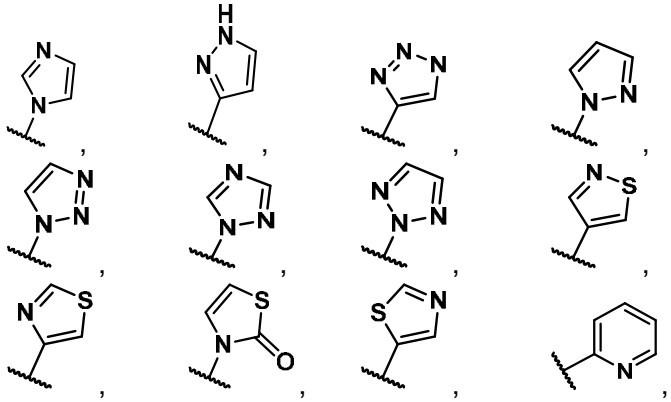
cada **R^{8}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10}arilo y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, C_{6-10}arilo y heteroarilo de 5-10 miembros están todos opcionalmente sustituidos con uno o más **R^{9}** y/o **R^{10}** idénticos o diferentes;

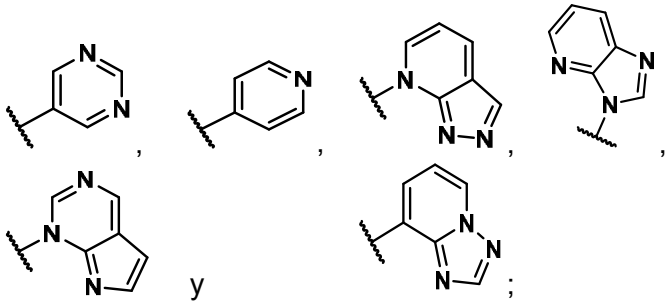
cada **R^{9}** es -OH o C_{1-6} alcoxi;

cada **R^{10}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros.

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal de este, en donde

R^{3} es un heteroarilo de 5-10 miembros seleccionado del grupo que consiste en




y ;

cada uno de los heteroarilos de 5-10 miembros está opcional e independientemente sustituido con uno o más **R**^{7} y/o **R**^{8} idénticos o diferentes;

cada **R**^{7} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -C(=O)R^{8}, -C(=O)OR^{8}, -C(=O)NR^{8}R^{8} y el sustituyente bivalente =O;

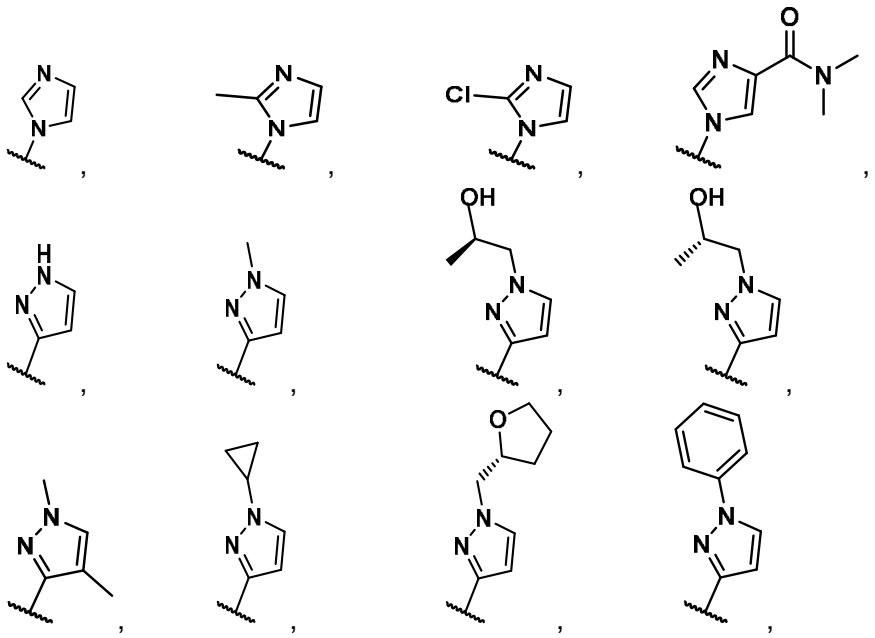
cada **R**^{8} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo, heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros están todos opcionalmente sustituidos con uno o más **R**^{9} idénticos o diferentes;

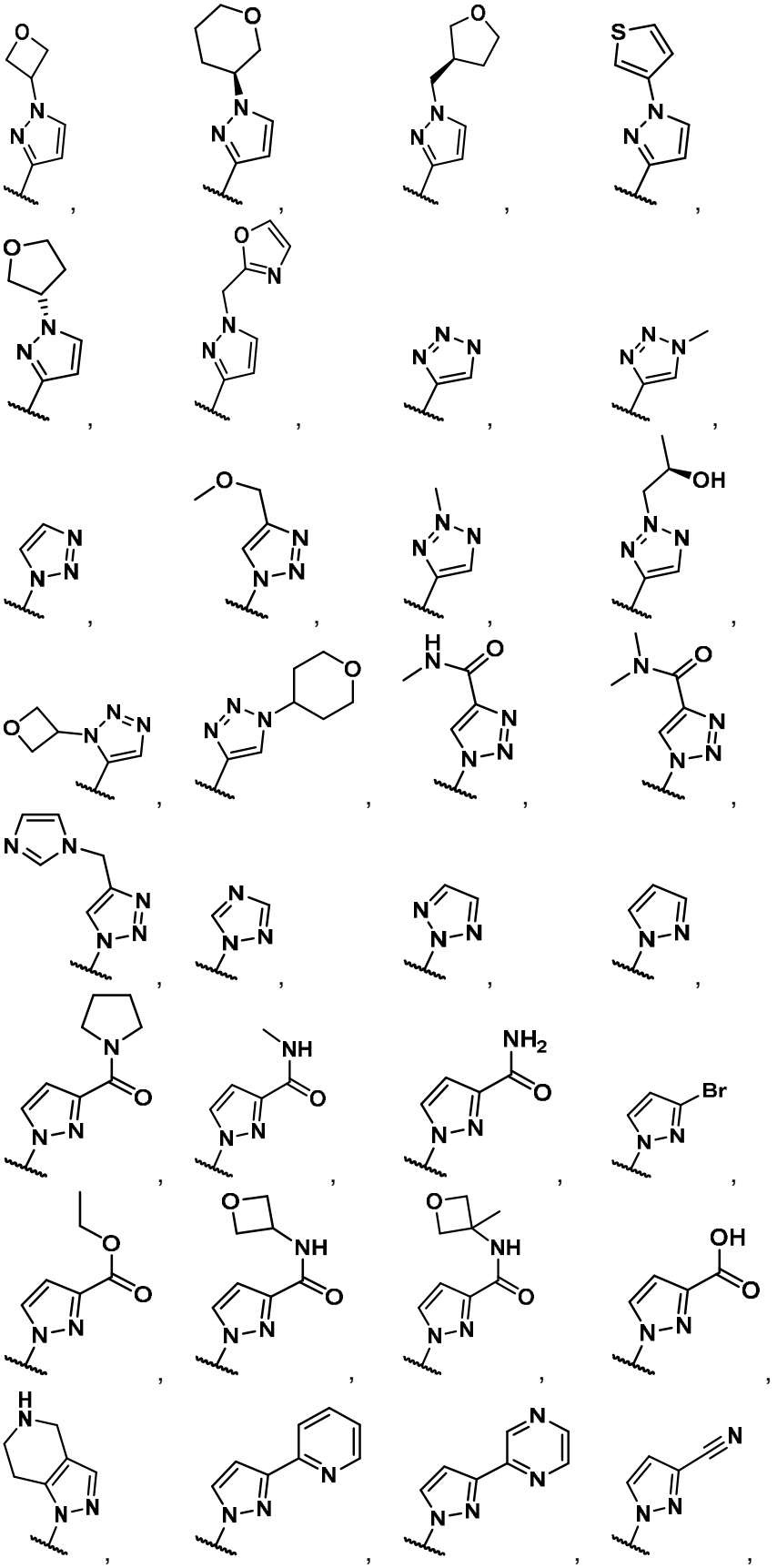
cada **R**^{9} se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6}alquilo y heterociclilo de 3-11 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros.

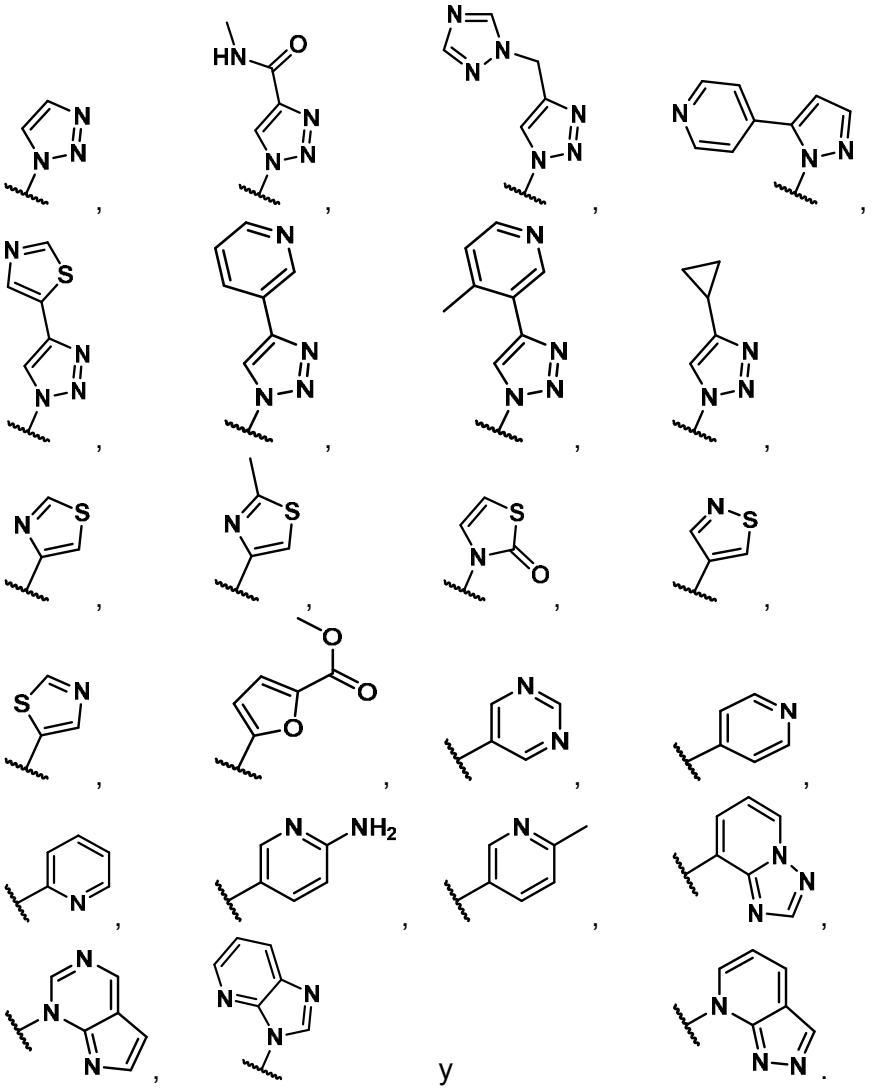
En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de la Fórmula **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**,

o una sal de este, en donde

R^{3} se selecciona del grupo que consiste en







Las formas de realización preferidas de la invención son los compuestos de ejemplo **I-1** a **I-61**, **II-1** a **II-214** y cualquier subconjunto de estos.

En particular, las formas de realización preferidas de la invención son los compuestos de ejemplo **I-1** a **I-45**, **II-1** a **II-178** y cualquier subconjunto de estos.

Debe entenderse que cualquiera de los dos o más aspectos y/o formas de realización preferidas de la Fórmula **(I)**, o las subfórmulas de esta, se pueden combinar de cualquier forma que conduzca a una estructura químicamente estable para obtener aspectos adicionales y/o formas de realización preferidas de la Fórmula **(I)**, o las subfórmulas de esta.

La presente invención se refiere además a hidratos, solvatos, polimorfos, metabolitos, derivados, estereoisómeros y profármacos de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** (incluso todas las formas de realización de este).

La presente invención se refiere además a un hidrato de un compuesto de la

Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** (incluso todas las formas de realización de este).

La presente invención se refiere además a un solvato de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** (incluso todas las formas de realización de este).

Los compuestos de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** (incluso todas sus formas de realización) que, por ejemplo, portan grupos éster son profármacos potenciales, donde el éster se escinde en condiciones fisiológicas y también forman parte de la invención.

La presente invención se refiere además a una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** (incluso todas las formas de realización de este).

La presente invención se refiere además a una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** (incluso todas las formas de realización de este) con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

Composiciones farmacéuticas

Un objetivo adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En un aspecto, dicha composición farmacéutica comprende opcionalmente una o más de sustancias farmacológicamente activas. Dichas una o más de otras sustancias farmacológicamente activas pueden ser las sustancias farmacológicamente activas o los componentes de combinación como se definen en la presente.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administrar los compuestos de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, de acuerdo con la invención, serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio e incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, pastillas, tabletas, soluciones, suspensiones, en particular, soluciones, suspensiones u otras mezclas para inyección (s.c., i.v., i.m.) e infusión (inyectables) – elixires, jarabes, sobres, emulsiones, inhalantes o polvos dispersables. El contenido de los compuestos de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** debe estar en un rango de 0,1 a 90 % en peso, preferentemente, de 0,5 a 50 % en peso de la composición en su totalidad, es decir, en cantidades que sean suficientes para lograr el rango de dosis especificado más

adelante. Si es necesario, las dosis especificadas se pueden administrar varias veces al día.

Por ejemplo, se pueden obtener comprimidos adecuados al mezclar uno o más compuestos de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** con excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico conocidos, por ejemplo, diluyentes inertes, portadores, desintegrantes, adyuvantes, tensioactivos, aglutinantes y/o lubricantes. Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

En consecuencia, los comprimidos recubiertos se pueden preparar al recubrir núcleos producidos de forma análoga a los comprimidos con excipientes que se utilizan normalmente para el recubrimiento de comprimidos, por ejemplo, colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr la liberación retardada o prevenir incompatibilidades, el núcleo también puede consistir en varias capas. De forma similar, el recubrimiento puede consistir en varias capas para lograr la liberación retardada, posiblemente al utilizar los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

Los jarabes o elíxires que contengan uno o más compuestos de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o combinaciones con una o más de otras sustancias farmacéuticamente activas pueden contener adicionalmente excipientes, tales como un endulzante, tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar, y un potenciador del sabor, por ejemplo, un aromatizante tal como vainillina o extracto de naranja. También pueden contener excipientes, tales como adyuvantes de suspensión o espesantes, tales como carboximetilcelulosa de sodio, agentes humectantes, tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o conservantes, tales como p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección e infusión se preparan de la forma habitual, por ejemplo, con la adición de excipientes, tales como agentes isotónicos, conservantes, tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizantes, tales como sales de metales alcalinos de ácido etilendiaminotetraacético, opcionalmente, con el uso de emulgentes y/o dispersantes, mientras que, si se usa agua como diluyente, por ejemplo, pueden usarse opcionalmente solventes orgánicos como agentes solventes o auxiliares de disolución, y transferirse a viales inyectables o ampollas o frascos de infusión.

Las cápsulas que contienen uno o más compuestos de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o combinaciones con una o más de otras sustancias farmacéuticamente activas se pueden preparar, por ejemplo, al mezclar los compuestos/sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbitol, y

al empaquetarlos en cápsulas de gelatina.

Los supositorios adecuados pueden elaborarse, por ejemplo, al mezclar con excipientes proporcionados para este fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados de estos.

Los excipientes que se pueden utilizar incluyen, por ejemplo, agua, solventes orgánicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de sésamo o de maní), alcoholes mono o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerol), portadores, tales como, por ejemplo, polvos minerales naturales (por ejemplo, caolín, arcilla, talco, tiza), polvos minerales sintéticos (por ejemplo, ácido silícico y silicatos altamente dispersos), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulgentes (por ejemplo, lignina, licores de sulfito agotados, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato de sodio).

Las composiciones farmacéuticas se administran a través de los métodos habituales, preferentemente, por vía oral o transdérmica, con máxima preferencia, por vía oral. Para la administración oral, los comprimidos pueden contener, por supuesto, además de los excipientes mencionados anteriormente, excipientes adicionales, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de dicalcio en conjunto con varios excipientes, tales como almidón, preferentemente, almidón de papa, gelatina y similares. Además, se pueden usar lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco al mismo tiempo para el proceso de elaboración de comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas pueden combinarse con diversos potenciadores de sabor o colorantes además de los excipientes mencionados anteriormente.

Para el uso parenteral, se pueden usar soluciones de las sustancias activas con excipientes líquidos adecuados.

El rango de dosis de los compuestos de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** aplicable por día por lo general es de 1 mg a 2000 mg, preferentemente, de 250 a 1250 mg.

No obstante, a veces puede ser necesario desviarse de las cantidades especificadas según el peso corporal, la edad, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, la respuesta del individuo al fármaco, la naturaleza de la formulación y el tiempo o intervalo en el que se administra el fármaco (tratamiento continuo o intermitente con una o múltiples dosis al día). Por lo tanto, en algunos casos, puede

ser suficiente usar menos que la dosis mínima mencionada anteriormente, mientras que, en otros casos, puede ser necesario exceder el límite superior. Cuando se administran cantidades grandes, puede ser conveniente dividirlas en varias dosis más pequeñas y distribuirlas a lo largo del día.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un (preferentemente uno) compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** , o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Los compuestos de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** , o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, y las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y sales también se pueden administrar junto con otras sustancias farmacológicamente activas, por ejemplo, con otros compuestos antineoplásicos (por ejemplo, quimioterapia), es decir, se usa en combinación (ver tratamiento conjunto más adelante).

Los elementos de dichas combinaciones se pueden administrar (de forma dependiente o independiente) a través de métodos habituales para las personas del oficio de nivel medio y como se usan en monoterapia, por ejemplo, mediante vías de administración oral, entérica, parenteral (por ejemplo, por inyección intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, transdérmica o subcutánea, o implante), nasal, vaginal, rectal o tópica y se pueden formular, solos o en conjunto, en formulaciones de dosis unitarias adecuadas que contengan excipientes no tóxicos convencionales aceptables desde el punto de vista farmacéutico apropiados para cada vía de administración.

Las combinaciones se pueden administrar en dosis diarias únicas o divididas terapéuticamente eficaces. Los componentes activos de las combinaciones se pueden administrar en tales dosis que sean terapéuticamente eficaces en monoterapia, o en tales dosis que sean más bajas que las dosis utilizadas en monoterapia, pero que cuando se combinan dan como resultado una cantidad terapéuticamente eficaz (combinada) deseada.

Sin embargo, cuando el uso combinado de las dos o más sustancias o principios activos conduce a un efecto sinérgico, también puede ser posible reducir la cantidad de una, más o todas las sustancias o principios a administrar, y aun así lograr la acción terapéutica deseada. Esto puede ser útil, por ejemplo, para evitar, limitar o reducir cualquier efecto secundario no deseado que está asociado al uso de uno o más de las sustancias o principios cuando se usan en sus cantidades habituales, y

aun así obtener el efecto farmacológico o terapéutico deseado.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y una o más (preferentemente, una o dos, con mayor preferencia, una) de otras sustancias farmacológicamente activas.

En un aspecto adicional, la invención se refiere además a una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y una o más (preferentemente, una o dos, con mayor preferencia, una) de otras sustancias farmacológicamente activas.

Las composiciones farmacéuticas a ser administradas de manera conjunta o usadas en combinación también se pueden proporcionar en forma de un kit.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención también se refiere a un kit que comprende

- una primera composición farmacéutica o forma de dosis que comprende un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** y, opcionalmente, uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y
- una segunda composición farmacéutica o forma de dosis que comprende otra sustancia farmacológicamente activa y, opcionalmente, uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En un aspecto, dicho kit comprende una tercera composición farmacéutica o forma de dosis que comprende incluso otra sustancia farmacológicamente activa y, opcionalmente, uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Usos médicos - Métodos de tratamiento

Indicaciones – poblaciones de pacientes

La presente invención se refiere a los compuestos que inhiben KRAS, preferentemente, KRAS mutados en el residuo 12, tales como inhibidores de KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G12A y KRAS G12R , preferentemente, inhibidores de KRAS G12C y/o KRAS G12D, o inhibidores selectivos para KRAS G12D, así como también los compuestos que inhiben KRAS de tipo silvestre, preferentemente, amplificados, KRAS mutados en el residuo 13, tal como KRAS G13D, o KRAS mutados en el residuo 61, tal como KRAS Q61H. En particular, los

compuestos de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** (incluso todas las formas de realización de estos) son potencialmente útiles en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y/o afecciones mediadas por KRAS, preferentemente, por KRAS mutado en el residuo 12, por ejemplo, KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, con mayor preferencia, G12D, o por una amplificación de KRAS de tipo silvestre, o por KRAS mutado en el residuo 13, por ejemplo, KRAS G13D, o por KRAS mutado en el residuo 61, tal como KRAS Q61H.

Por lo tanto, en un aspecto adicional la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso como un medicamento.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If),** o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** , o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad y/o afección mediada por KRAS, preferentemente, por KRAS mutado en el residuo 12, por ejemplo, KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, con mayor preferencia, G12D, o por una amplificación de KRAS de tipo silvestre, o por KRAS mutado en el residuo 13, por ejemplo, KRAS G13D.

En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** , o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad y/o afección mediada por KRAS, preferentemente, por KRAS mutado en el residuo 12, por ejemplo, KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, con mayor preferencia, G12D, o por una amplificación de KRAS de tipo silvestre, o por KRAS mutado en el residuo 13, por ejemplo, KRAS G13D.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad y/o afección mediada por KRAS, preferentemente, por KRAS mutado en el residuo 12, por ejemplo, KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, con mayor preferencia, G12D, o por una amplificación de KRAS de tipo silvestre, o por KRAS mutado en el residuo 13, por ejemplo, KRAS G13D que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** , o una sal aceptable desde el punto de

vista farmacéutico de este, a un ser humano.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If),** o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en un método de tratamiento y/o prevención del cáncer en el cuerpo humano o animal.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If),** o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención del cáncer.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If),** o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, a un ser humano.

Preferentemente, el tipo de cáncer como se define en la presente (anteriormente y más adelante) comprende una mutación de KRAS. En particular, las mutaciones de KRAS incluyen, por ejemplo, mutaciones del gen *KRAS* y de la proteína KRAS, tales como KRAS sobreexpresado, *KRAS* amplificado o KRAS, KRAS mutado en el residuo 12, KRAS mutado en el residuo 13, KRAS mutado en el residuo 61, KRAS mutado en el residuo 146, en particular, KRAS G12A, KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G12S, KRAS G13C, KRAS G13D, KRAS G13V, KRAS Q61H, KRAS Q61E, KRAS Q61P, KRAS A146P, KRAS A146T, KRAS A146V. KRAS puede presentar una o más de estas mutaciones/alteraciones.

Preferentemente, el tipo de cáncer como se define en la presente (anteriormente y más adelante) comprende una mutación de BRAF además de la mutación de KRAS o alternativamente a esta. Dicha mutación BRAF es, en particular, una mutación BRAF de clase III, por ejemplo, como se define en Z. Yao, Nature, 2017, **548**, 234–238.

Preferentemente, el tipo de cáncer como se define en la presente (anteriormente y más adelante) comprende una mutación en un receptor de tirosina quinasa (RTK), incluso mutaciones de EGFR, MET y ERBB2, además de la mutación de KRAS o alternativamente a esta.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer, en donde el tipo de cáncer comprende una mutación de KRAS, donde dicha mutación de KRAS se selecciona preferentemente del grupo que consiste en: KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G13D; o una amplificación de KRAS de tipo silvestre, amplificación del gen *KRAS* o sobreexpresión de KRAS.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** , o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, en donde el tipo de cáncer comprende una mutación de KRAS, donde dicha mutación de KRAS se selecciona preferentemente del grupo que consiste en: KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G13D; o una amplificación de KRAS de tipo silvestre, amplificación del gen *KRAS* o sobreexpresión de KRAS.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** , o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, a un ser humano, en donde el tipo de cáncer comprende una mutación de KRAS, donde dicha mutación de KRAS se selecciona preferentemente del grupo que consiste en: KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G13D; o una amplificación de KRAS de tipo silvestre, amplificación del gen *KRAS* o sobreexpresión de KRAS.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer, en donde el tipo de cáncer comprende una mutación de KRAS G12D.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer, en donde el tipo de cáncer comprende una mutación de KRAS G12V.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer, en donde el tipo de cáncer comprende una mutación de KRAS G13D.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula

(I), **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer, en donde el tipo de cáncer comprende KRAS amplificado de tipo silvestre.

Otro aspecto se basa en identificar un vínculo entre el estado de KRAS de un paciente y la susceptibilidad potencial al tratamiento con un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**. Un inhibidor de KRAS, tal como un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, entonces se puede usar ventajosamente para tratar pacientes con una enfermedad dependiente de KRAS que pueden ser resistentes a otros tratamientos. Por lo tanto, esto brinda oportunidades, métodos y herramientas para seleccionar pacientes para el tratamiento con un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, particularmente, pacientes con cáncer. La selección se basa en si las células tumorales a tratar poseen el gen de tipo silvestre, preferentemente amplificado o KRAS mutado en el residuo 12, preferentemente, un gen G12C, G12D o G12V , o KRAS mutado en el residuo 13, preferentemente, el gen G13D. Por lo tanto, el estado del gen KRAS se podría usar como un biomarcador para indicar que la selección del tratamiento con un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** puede ser ventajoso.

De acuerdo con un aspecto, se proporciona un método para seleccionar un paciente para el tratamiento con un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, donde el método comprende

- proporcionar una muestra que contiene células tumorales de un paciente;
- determinar si el gen KRAS en la muestra que contiene células tumorales del paciente codifica el tipo silvestre (glicina en la posición 12) o proteína KRAS mutante (cisteína, ácido aspártico, valina, alanina o arginina en la posición 12, ácido aspártico en la posición 13, amplificación y/o sobreexpresión); y
- seleccionar un paciente para el tratamiento con un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, en función de esto.

El método puede incluir o excluir la etapa real de aislamiento de la muestra del paciente.

De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** , o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en el tratamiento de un cáncer con células tumorales que albergan una mutación de KRAS o una amplificación de KRAS de tipo

silvestre.

De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en el tratamiento de un tipo de cáncer con células tumorales que albergan una mutación G12C, mutación G12D, mutación G12V, mutación G12A, mutación G13D o mutación G12R del gen KRAS o una amplificación de KRAS de tipo silvestre.

De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en el tratamiento de un tipo de cáncer con células tumorales que albergan una mutación G12C, mutación G12D, mutación G12V o mutación G13D del gen KRAS o una amplificación de KRAS de tipo silvestre.

De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en el tratamiento de un tipo de cáncer con células tumorales que albergan una mutación G12D del gen KRAS.

De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en el tratamiento de un tipo de cáncer con células tumorales que albergan una mutación G12V del gen KRAS.

De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en el tratamiento de un tipo de cáncer con células tumorales que albergan una mutación G13D del gen KRAS.

De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en el tratamiento de un tipo de cáncer con células tumorales que albergan un KRAS amplificado de tipo salvaje o KRAS sobreexpresado.

De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un método para tratar un tipo de cáncer con células tumorales que albergan una mutación G12C, mutación G12D, mutación G12V, mutación G12A, mutación G13D o mutación G12R del gen KRAS o una amplificación de KRAS de tipo silvestre que comprende administrar a un ser humano una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** , o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un método para tratar un tipo de

cáncer con células tumorales que albergan una mutación G12C, mutación G12D, mutación G12V, mutación G12A o mutación G12R del gen KRAS o una amplificación de KRAS de tipo silvestre que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

Se puede determinar si un tumor o tipo de cáncer comprende una mutación G12C de KRAS mediante la evaluación de la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína de KRAS, la evaluación de la secuencia de aminoácidos de la proteína de KRAS o la evaluación de las características de una proteína mutante putativa de KRAS. La secuencia de KRAS humano de tipo silvestre se conoce en la técnica. Las personas del oficio de nivel medio conocen métodos para detectar una mutación en una secuencia de nucleótidos de KRAS. Estos métodos incluyen, entre otros, ensayos de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción de reacción en cadena de polimerasa (PCR-RFLP), ensayos de polimorfismo de conformación monocatenaria de reacción en cadena de polimerasa (PCR-SSCP), ensayos de PCR en tiempo real, secuenciación de PCR, ensayos de amplificación por PCR específica de alelos mutantes (MASA), secuenciación directa, reacciones de extensión de cebadores, electroforesis, ensayos de ligación de oligonucleótidos, ensayos de hibridación, ensayos TaqMan, ensayos de genotipado de SNP, ensayos de fusión de alta resolución y análisis de micromatrices. En algunas formas de realización, las muestras se evalúan para detectar mutaciones G12C de KRAS mediante PCR en tiempo real. En la PCR en tiempo real, se usan sondas fluorescentes específicas para la mutación G12C de KRAS. Cuando hay una mutación presente, la sonda se une y se detecta fluorescencia. En algunas formas de realización, la mutación G12C de KRAS se identifica mediante el uso de un método de secuenciación directa de regiones específicas (por ejemplo, exón 2 y/o exón 3) en el gen KRAS. Esta técnica permitirá identificar todas las mutaciones posibles en la región secuenciada. Las personas del oficio de nivel medio conocen métodos para detectar una mutación en una proteína de KRAS. Estos métodos incluyen, entre otros, la detección de una mutación de KRAS mediante el uso de un agente de unión (por ejemplo, un anticuerpo) específico para la proteína mutante, electroforesis de proteínas, transferencia Western y secuenciación directa de péptidos.

Los métodos para determinar si un tumor o tipo de cáncer comprende una mutación G12C de KRAS pueden usar una variedad de muestras. En algunas formas de realización, la muestra se obtiene de un sujeto que tiene un tumor o tipo de cáncer.

En algunas formas de realización, la muestra es una muestra fresca de tumor/tipo de cáncer. En algunas formas de realización, la muestra es una muestra congelada de tumor/tipo de cáncer. En algunas formas de realización, la muestra es una muestra embebida en parafina fijada con formalina. En algunas formas de realización, la muestra se procesa a un lisado celular. En algunas formas de realización, la muestra se procesa a ADN o ARN. En algunas formas de realización, la muestra es una biopsia líquida y la prueba se realizan en una muestra de sangre para detectar células cancerosas de un tumor que están circulando en la sangre o fragmentos de ADN de células tumorales que están en la sangre.

De manera análoga, se puede determinar si un tumor o tipo de cáncer comprende una mutación G12D, G12V, G12A, G13D y G12R de KRAS o es un KRAS de tipo silvestre, preferentemente amplificado.

Preferentemente, la enfermedad/la afección/el tipo de cáncer/los tumores/las células cancerosas a tratar/prevenir con un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** , o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, de acuerdo con los métodos y usos definidos y divulgados en la presente (anteriormente y más adelante) se seleccionan del grupo que consiste en cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, colangiocarcinoma, cáncer de apéndice, mieloma múltiple, melanoma, cáncer de útero, cáncer de endometrio, cáncer de tiroides, leucemia mieloide aguda, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer gástrico, cáncer de cuello uterino, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, linfoma difuso de linfocitos B grandes, cáncer de esófago, cáncer gastroesofágico, leucemia linfocítica crónica, cáncer hepatocelular, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer renal y sarcomas.

Preferentemente, la enfermedad/la afección/el tipo de cáncer/los tumores/las células cancerosas a tratar/prevenir con un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** , o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, de acuerdo con los métodos y usos definidos y divulgados en la presente (anteriormente y más adelante) se seleccionan del grupo que consiste en cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer colorrectal (CRC), cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica (GEJC) y cáncer de esófago.

En otro aspecto, la enfermedad/la afección/el tipo de cáncer/los tumores/las células cancerosas a tratar/prevenir con un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, de acuerdo con los métodos y usos definidos y divulgados en la presente

(anteriormente y más adelante) se seleccionan del grupo que consiste en cáncer de páncreas (preferentemente adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC)), cáncer de pulmón (preferentemente cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)), cáncer gástrico, colangiocarcinoma y cáncer colorrectal (preferentemente adenocarcinoma colorrectal). Preferentemente, dicho cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, colangiocarcinoma, cáncer colorrectal (CRC), adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) o adenocarcinoma colorrectal comprende una mutación de KRAS, en particular, una mutación G12D o G12V de KRAS. Preferentemente (como alternativa o en combinación con la forma de realización preferida anterior), dicho cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) comprende una mutación (en particular, una mutación con pérdida de función) en el gen *NF1*.

En otro aspecto, la enfermedad/la afección/el tipo de cáncer/los tumores/las células cancerosas a tratar/prevenir con un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, de acuerdo con los métodos y usos como los definidos y divulgados en la presente (anteriormente y más adelante) son cáncer gástrico, cáncer de ovario o cáncer de esófago, dicho cáncer gástrico o cáncer de esófago se selecciona preferentemente del grupo que consiste en: adenocarcinoma gástrico (GAC), adenocarcinoma de esófago (EAC) y cáncer de la unión gastroesofágica (GEJC). Preferentemente, dicho cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de esófago, adenocarcinoma gástrico (GAC), adenocarcinoma de esófago (EAC) o cáncer de la unión gastroesofágica (GEJC) comprende una mutación de KRAS o KRAS amplificado de tipo silvestre.

Se prefiere particularmente que el tipo de cáncer a tratar/prevenir con un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, de acuerdo con los métodos y usos definidos y divulgados en la presente (anteriormente y más adelante) se seleccione del grupo que consiste en:

- adenocarcinoma de pulmón (preferentemente, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)) que alberga una mutación de KRAS en la posición 12 (preferentemente, una mutación G12C, G12D, G12V, G12A, G12R), en la posición 13 (preferentemente, G13D) o una amplificación de KRAS de tipo silvestre;
- adenocarcinoma colorrectal que alberga una mutación de KRAS en la posición 12 (preferentemente, una mutación G12C, G12D, G12V, G12A,

G12R), en la posición 13 (preferentemente, G13D) o una amplificación de KRAS de tipo silvestre;

- adenocarcinoma de páncreas (preferentemente, adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC)) que alberga una mutación de RAS en la posición 12 (preferentemente, un KRAS y, preferentemente, una mutación G12C, G12D, G12V, G12A, G12R), en la posición 13 (preferentemente, G13D) o una amplificación de KRAS de tipo silvestre;

Preferentemente, “cáncer” como se usa en la presente (anteriormente o más adelante) incluye cáncer resistente a fármacos y cáncer que ha fallado en una, dos o más líneas de monotratamiento o tratamiento conjunto con uno o más agentes antineoplásicos. En particular, “cáncer” (y cualquier forma de realización de este) se refiere a cualquier tipo de cáncer (especialmente las especies de cáncer definidas anteriormente y más adelante en la presente) que es resistente al tratamiento con un inhibidor de KRAS G12C.

Ya se han informado diferentes mecanismos de resistencia. Por ejemplo, los siguientes artículos describen la resistencia en pacientes después del tratamiento con un inhibidor de KRAS G12C: (i) Awad MM, Liu S, Rybkin, II, Arbour KC, Dilly J, Zhu VW, *et al*. Acquired resistance to KRAS(G12C) inhibition in cancer. N Engl J Med 2021;384:2382-93 y (ii) Tanaka N, Lin JJ, Li C, Ryan MB, Zhang J, Kiedrowski LA, *et al*. Clinical acquired resistance to KRAS(G12C) inhibition through a novel KRAS switch-II pocket mutation and polyclonal alterations converging on RAS-MAPK reactivation. Cancer Discov 2021;11:1913-22.

En otro aspecto, la enfermedad/la afección/el tipo de cáncer/los tumores/las células cancerosas a tratar/prevenir con un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, de acuerdo con los métodos y usos definidos y divulgados en la presente (anteriormente y más adelante) se seleccionan del grupo que consiste en una rasopatía, preferentemente, seleccionada del grupo que consiste en neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de Noonan (NS), síndrome de Noonan con múltiples lentigos (NSML) (también conocido como síndrome LEOPARD), síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa (CM-AVM), síndrome de Costello (CS), síndrome cardiofaciocutáneo (CFC), síndrome de Legius (también conocido como síndrome similar a NF1) y fibromatosis gingival hereditaria.

Además, los siguientes tipos de cáncer, tumores y otras enfermedades proliferativas se pueden tratar con compuestos de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**,

(Id), **(Ie)** o **(If)** , o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, entre otros. Preferentemente, los métodos de tratamiento, métodos, usos, compuestos para su uso y composiciones farmacéuticas para su uso como se divulgan en la presente (anteriormente y a continuación) se aplican en tratamientos de enfermedades/afecciones/tipos de cáncer/tumores que (es decir, las células respectivas) albergan una mutación de KRAS en la posición 12 (preferentemente, una mutación G12C, G12D, G12V, G12A, G12R) o una amplificación de KRAS de tipo silvestre, alternativamente se ha identificado que albergan una mutación de KRAS en la posición 12 (preferentemente una mutación G12C, G12D, G12V, G12A, G12R) como se describe y/o se refiere en la presente o una amplificación de KRAS de tipo silvestre:

tipos de cáncer/tumores/carcinomas de la cabeza y cuello: por ejemplo, tumores/carcinomas/tipos de cáncer de la cavidad nasal, senos paranasales, nasofaringe, cavidad oral (que incluye labio, encía, reborde alveolar, trígono retromolar, base de la boca, lengua, paladar duro, mucosa bucal), orofaringe (que incluye la base de la lengua, amígdalas, pilar amigdalar, paladar blando, fosa amigdalina, pared faríngea), oído medio, laringe (que incluye supraglotis, glotis, subglotis, cuerdas vocales), hipofaringe, glándulas salivales (que incluyen las glándulas salivales menores);

tipos de cáncer/tumores/carcinomas de pulmón: por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células fusiformes, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes, carcinoma de células claras, bronquioalveolar), cáncer de pulmón microcítico (SCLC) (cáncer de células en avena, cáncer de células intermedias, cáncer de células en avena combinado);

neoplasias del mediastino: por ejemplo, tumores neurogénicos (incluidos neurofibroma, neurilemoma, schwannoma maligno, neurosarcoma, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma, neuroblastoma, feocromocitoma, paraganglioma), tumores de células germinales (incluidos seminoma, teratoma, no seminoma), tumores tímicos (incluidos timoma, timolipoma, carcinoma tímico, carcinoide tímico), tumores mesenquimales (incluidos fibroma, fibrosarcoma, lipoma, liposarcoma, mixoma, mesotelioma, leiomioma, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, xantogranuloma, mesenquimoma, hemangioma, hemangioendotelioma, hemangiopericitoma, linfangioma, linfangiopericitoma, linfangiomioma);

tipos de cáncer/tumores/carcinomas del tracto gastrointestinal (GI): por ejemplo, tumores/carcinomas/tipos de cáncer de esófago, estómago (cáncer gástrico),

cáncer de la unión gastroesofágica, páncreas, hígado y árbol biliar (incluido el carcinoma hepatocelular (HCC), por ejemplo, HCC infantilo, HCC fibrolamelar, HCC combinado, HCC de células fusiformes, HCC de células claras, HCC de células gigantes, carcinosarcoma HCC, HCC esclerosante; hepatoblastoma; colangiocarcinoma; carcinoma colangiocelular; cistoadenocarcinoma hepático; angiosarcoma, hemangioendotelioma, leiomiosarcoma, schwannoma maligno, fibrosarcoma, tumor de Klatskin), vesícula biliar, vías biliares extrahepáticas, intestino delgado (incluido duodeno, yeyuno, íleon), intestino grueso (incluido ciego, colon, recto, ano; cáncer colorrectal, tumor del estroma gastrointestinal (GIST)), sistema genitourinario (incluido riñón, por ejemplo, pelvis renal, carcinoma de células renales (RCC), nefroblastoma (tumor de Wilms), hipernefroma, tumor de Grawitz; uréter; vejiga urinaria, por ejemplo, cáncer de uraco, cáncer urotelial; uretra, por ejemplo, distal, bulbomembranosa, prostática; próstata (dependiente de andrógenos, independiente de andrógenos, resistente a la castración, independiente de hormonas, hormonorrefractario), pene), cáncer gástrico;

tipos de cáncer/tumores/carcinomas de testículo: por ejemplo, seminomas, no seminomas,

tipos de cáncer/tumores/carcinomas ginecológicos: por ejemplo, tumores/carcinomas/tipos de cáncer de ovario, trompas de Falopio, peritoneo, cuello uterino, vulva, vagina, cuerpo uterino (incluidos endometrio, fondo);

tipos de cáncer/tumores/carcinomas de mama: por ejemplo, carcinoma mamario (ductal, coloide, lobulillar invasivo, tubular, adenoquístico, papilar, medular, mucinoso infiltrantes), cáncer de mama con receptor hormonal positivo (cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo, cáncer de mama con receptor de progesterona positivo), cáncer de mama positivo con Her2, cáncer de mama triple negativo, enfermedad de Paget de la mama;

tipos de cáncer/tumores/carcinomas del sistema endocrino: por ejemplo, tumores/carcinomas/tipos de cáncer de las glándulas endocrinas, glándula tiroides (carcinomas/tumores tiroideos; papilar, folicular, anaplásico, medular), glándula paratiroidea (carcinoma/tumor paratiroideo), corteza suprarrenal (carcinoma/tumores corticales suprarrenales), glándula pituitaria (incluidos prolactinoma, craneofaringioma), timo, glándulas suprarrenales, glándula pineal, cuerpo carotídeo, tumores de células de los islotes, paraganglio, tumores endocrinos pancreáticos (PET; PET no funcional, PPoma, gastrinoma, insulinoma, VIPoma, glucagonoma, somatostatinoma, GRFoma, ACTHoma), tumores carcinoides;

sarcomas de los tejidos blandos: por ejemplo, fibrosarcoma, histiocitoma fibroso, liposarcoma, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma, linfangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, tumor glómico, hemangiopericitoma, sarcoma sinovial, tumor de células gigantes de la vaina del tendón, tumor fibroso solitario de pleura y peritoneo, mesiotelioma difuso, tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST), tumor de células granulares, sarcoma de células claras, schwannoma melanocítico, plexosarcoma, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, neuroepitelioma, sarcoma de Ewing extraesquelético, paraganglioma, condrosarcoma extraesquelético, osteosarcoma extraesquelético, mesenquimoma, sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma epitelioide, tumor rabdoide extrarrenal, tumor desmoplásico de células pequeñas;

sarcomas del hueso: por ejemplo, mieloma, sarcoma de células del retículo, condrosarcoma (incluidos condrosarcomas central, periférico, de células claras, mesenquimal), osteosarcoma (incluidos sarcomas parosteal, periosteal, superficie de alto grado, células pequeñas, osteosarcoma inducido por radiación, sarcoma de Paget), tumor de Ewing, tumor maligno de células gigantes, adamantinoma, histiocitoma (fibroso), fibrosarcoma, cordoma, sarcoma de células pequeñas y redondas, hemangioendotelioma, hemangiopericitoma, osteocondroma, osteoma osteoide, osteoblastoma, granuloma eosinofílico, condroblastoma;

mesotelioma: por ejemplo, mesotelioma pleural, mesotelioma peritoneal;

tipos de cáncer de piel: por ejemplo, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de Merkel, melanoma (incluidos melanomas cutáneo, de extensión superficial, lentigo maligno, lentiginoso acral, nodular, intraocular), queratosis actínica, cáncer de párpado;

neoplasias del sistema nervioso central y el cerebro: por ejemplo, astrocitoma (cerebral, cerebeloso, difuso, fibrilar, anaplásico, pilocítico, protoplásmico, gemistocitario), glioblastoma, gliomas, oligodendrogliomas, oligoastrocitomas, ependimomas, ependimoblastomas, tumores del plexo coroideo, meduloblastomas, meningiomas, schwannomas, hemangioblastomas, hemangiomas, hemangiopericitomas, neuromas, ganglioneuromas, neuroblastomas, retinoblastomas, neurinomas (por ejemplo, acústicos), tumores del eje espinal;

linfomas y leucemias: por ejemplo, linfomas no hodgkinianos de linfocitos B (NHL) (incluidos el linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma linfoplasmocitoide (LPL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), linfoma difuso de células grandes (DLCL), linfoma de Burkitt (BL)), linfomas no hodgkinianos de linfocitos T

(incluido el linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), leucemia/linfoma de linfocitos T adultos (ATLL), linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL), linfoma periférico de linfocitos T (PTCL)), linfoma linfoblástico de linfocitos T (T-LBL), linfoma de linfocitos T adultos, linfoma linfoblástico de linfocitos B (B-LBL), inmunocitoma, leucemia linfocítica crónica de linfocitos B (B-CLL), leucemia linfocítica crónica de linfocitos T (T-CLL), linfoma linfocítico de linfocitos B pequeños (B-SLL), linfoma cutáneo de linfocitos T (CTLC), linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL), inmunoblastoma, enfermedad de Hodgkin (HD) (incluida la predominancia de linfocitos nodulares HD (NLPHD), HD con esclerosis nodular (NSHD), HD de celularidad mixta (MCHD), HD clásica rica en linfocitos, HD con agotamiento de linfocitos (LDHD)), leucemia de linfocitos granulares grandes (LGL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielógena/mieloide aguda (AML), leucemia linfática/linfoblástica aguda (ALL), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica/linfática crónica (CLL), leucemia prolinfocítica (PLL), leucemia de células peludas, leucemia mielógena/mieloide crónica (CML), mieloma, plasmocitoma, mieloma múltiple (MM), plasmocitoma, síndromes mielodisplásicos (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML);

tipos de cáncer de sitio primario desconocido (CUP);

Todos los tipos de cáncer/tumores/carcinomas mencionados anteriormente, que están caracterizados por su ubicación/origen específico en el cuerpo, pretenden incluir tanto los tumores primarios como los tumores metastásicos derivados a partir de ellos.

Todos los tipos de cáncer/tumores/carcinomas mencionados anteriormente pueden diferenciarse además por su clasificación histopatológica:

Tipos de cáncer epitelial, por ejemplo, carcinoma de células escamosas (SCC) (carcinoma *in situ*, superficialmente invasivo, carcinoma verrugoso, pseudosarcoma, anaplásico, de células de transición, linfoepitelial), adenocarcinoma (AC) (bien diferenciado, mucinoso, papilar, pleomórfico de células gigantes, ductal, de células pequeñas, de sello-anillo, fusiforme, células claras, células de avena, coloide, adenoescamoso, mucoepidermoide, adenoide quístico), cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células acinares, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, tumores neuroendocrinos (carcinoma de células pequeñas, paraganglioma, carcinoide); carcinoma oncocítico;

Tipos de cáncer no epitelial, por ejemplo, sarcomas (fibrosarcoma, condrosarcoma, rabdomiosarcoma, leiomiosarcoma, hemangiosarcoma, sarcoma de

células gigantes, linfosarcoma, histiocitoma fibroso, liposarcoma, angiosarcoma, linfangiosarcoma, neurofibrosarcoma), linfoma, melanoma, tumores de células germinales, neoplasias hematológicas, carcinomas mezclados e indiferenciados;

Los compuestos de la invención se pueden usar en regímenes terapéuticos en el contexto de un tratamiento de primera línea, segunda línea o tratamientos de otras líneas.

Los compuestos de la invención se pueden usar para la prevención, el tratamiento a corto o largo plazo de las enfermedades/afecciones/tipos de cáncer/tumores mencionados anteriormente, opcionalmente, también en combinación con radioterapia y/o cirugía.

Los métodos de tratamiento, los métodos, usos y compuestos para su uso como se divulga en la presente (anteriormente y más adelante) se pueden realizar con cualquier compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** , o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, como se divulga o se define en la presente y con cualquier composición farmacéutica o kit que comprenda un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (cada uno incluye todas las formas de realización individuales o subconjuntos genéricos de compuestos de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**).

Tratamiento conjunto

Los compuestos de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, y las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos o sales también se pueden administrar junto con otras sustancias farmacológicamente activas, por ejemplo, con otros compuestos antineoplásicos (por ejemplo, quimioterapia), o usarse en combinación con otros tratamientos, como radiación o intervención quirúrgica, ya sea como adyuvante antes de la cirugía o después de la operación. Preferentemente, las sustancias farmacológicamente activas para la coadministración son compuestos antineoplásicos.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso como se definió anteriormente en la presente, en donde dicho compuesto se administra antes, después o junto con una o más de otras sustancias farmacológicamente activas.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula

(I), **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso como se definió anteriormente en la presente, en donde dicho compuesto se administra en combinación con una o más de otras sustancias farmacológicamente activas.

En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, como se definió anteriormente en la presente, en donde dicho compuesto se debe administrar antes, después o junto con una o más de otras sustancias farmacológicamente activas.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método (por ejemplo, un método para el tratamiento y/o la prevención) como se definió anteriormente en la presente, en donde el compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** , o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, se administra antes, después o junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más de otras sustancias farmacológicamente activas.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método (por ejemplo, un método para el tratamiento y/o la prevención) como se definió anteriormente en la presente, en donde el compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** , o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, se administra en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más de otras sustancias farmacológicamente activas.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la prevención del cáncer que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** , o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este; y una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más de otras sustancias farmacológicamente activas, en donde el compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, se administra de forma simultánea, concurrente, secuencial, sucesiva, alterna o separada con la una o más otras sustancias farmacológicamente activas.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la prevención del cáncer que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de un KRAS mutado en el residuo 12 o 13, tal como inhibidores de KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G12A, KRAS G13D y/o KRAS G12R, preferentemente, inhibidores de KRAS

G12C, KRAS G12D o de KRAS selectivo de G12D, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este; y una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más sustancias farmacológicamente activas, en donde el inhibidor, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, se administra en combinación con las una o más otras sustancias farmacológicamente activas.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la prevención del cáncer que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de KRAS de tipo silvestre amplificado o sobreexpresado, o una de sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más sustancias farmacológicamente activas, en donde el inhibidor, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, se administra en combinación con la una o más otras sustancias farmacológicamente activas.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer, en donde el compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** , o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, se administra de forma simultánea, concurrente, secuencial, sucesiva, alterna o separada con la una o más otras sustancias farmacológicamente activas.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un inhibidor de un KRAS mutado en el residuo 12 o 13, tal como inhibidores de KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G12A, KRAS G13D y/o KRAS G12R, preferentemente, inhibidores de KRAS G12C, KRAS G12D o de KRAS selectivo de G12D, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer, en donde el inhibidor, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, se administra en combinación con la una o más otras sustancias farmacológicamente activas.

En un aspecto adicional, invención se refiere a un inhibidor de KRAS de tipo silvestre amplificado o sobreexpresado, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer, en donde el inhibidor, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, se administra en combinación con la una o más otras sustancias farmacológicamente activas.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un kit que comprende

- una primera composición farmacéutica o forma de dosis que comprende un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y, opcionalmente, uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y
- una segunda composición farmacéutica o forma de dosis que comprende otra sustancia farmacológicamente activa y, opcionalmente, uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico,

para su uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer, en donde la primera composición farmacéutica se debe administrar de forma simultánea, concurrente, secuencial, sucesiva, alterna o separada de la segunda y/o las composiciones farmacéuticas o formas de dosis adicionales.

En un aspecto, dicho kit para el uso indicado comprende una tercera composición farmacéutica o forma de dosis que comprende una tercera composición farmacéutica o forma de dosis que incluso contiene otra sustancia farmacológicamente activa, y, opcionalmente, uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En una forma de realización adicional de la invención, los componentes (es decir, los componentes de combinación) de las combinaciones, los kits, los usos, los métodos y los compuestos para su uso de acuerdo con la invención (que incluye todas las formas de realización) se administran de manera simultánea.

En una forma de realización adicional de la invención, los componentes (es decir, los componentes de combinación) de las combinaciones, los kits, los usos, los métodos y los compuestos para su uso de acuerdo con la invención (que incluye todas las formas de realización) se administran de manera concurrente.

En una forma de realización adicional de la invención, los componentes (es decir, los componentes de combinación) de las combinaciones, los kits, los usos, los métodos y los compuestos para su uso de acuerdo con la invención (que incluye todas las formas de realización) se administran de manera secuencial.

En una forma de realización adicional de la invención, los componentes (es decir, los componentes de combinación) de las combinaciones, los kits, los usos, los métodos y los compuestos para su uso de acuerdo con la invención (que incluye todas las formas de realización) se administran de manera sucesiva.

En una forma de realización adicional de la invención, los componentes (es decir, los componentes de combinación) de las combinaciones, los kits, los usos, los

métodos y los compuestos para su uso de acuerdo con la invención (que incluye todas las formas de realización) se administran de manera alternada.

En una forma de realización adicional de la invención, los componentes (es decir, los componentes de combinación) de las combinaciones, los kits, los usos, los métodos y los compuestos para su uso de acuerdo con la invención (que incluye todas las formas de realización) se administran de manera separada.

Las sustancias farmacológicamente activas a usarse junto/en combinación con el compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** , o una de sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (incluso todas las formas de realización individuales o subconjuntos genéricos de compuestos), o en los usos médicos, usos, métodos de tratamiento y/o prevención, composiciones farmacéuticas como se definen en la presente (anteriormente y más adelante) se pueden seleccionar de uno o más cualesquiera de los siguientes (preferentemente se usan una o dos sustancias farmacológicamente activas adicionales en todas estas formas de realización):

1. un inhibidor de EGFR y/o ErbB2 (HER2) y/o ErbB3 (HER3) y/o ErbB4 (HER4) o de cualquiera de las mutaciones de estos

a. inhibidores irreversibles: por ejemplo, afatinib, dacomitinib, canertinib, neratinib, avitinib, poziotinib, AV 412, PF-6274484, HKI 357, olmutinib, osimertinib, almonertinib, nazartinib, lazertinib, pelitinib;
b. inhibidores reversibles: por ejemplo, erlotinib, gefitinib, icotinib, sapitinib, lapatinib, varlitinib, vandetanib, TAK-285, AEE788, BMS599626/AC-480, GW 583340;
c. anticuerpos anti-EGFR: por ejemplo, necitumumab, panitumumab, cetuximab, amivantamab;
d. anticuerpos anti-HER2: por ejemplo, pertuzumab, trastuzumab, trastuzumab emtansina;
e. inhibidores de EGFR mutante;
f. un inhibidor de HER2 con mutaciones en el exón 20;
g. se prefiere el inhibidor irreversible afatinib.
h. se prefiere el anticuerpo anti-EGFR cetuximab.

2. un inhibidor de MEK y/o de las mutaciones de este

a. por ejemplo, trametinib, cobimetinib, binimetinib, selumetinib, refametinib;
b. se prefiere trametinib

c. un inhibidor de MEK como se divulga en WO 2013/136249;

d. un inhibidor de MEK como se divulga en WO 2013/136254;

3. **un inhibidor de SOS1 y/o de cualquiera de las mutaciones de este** (es decir, un compuesto que modula/inhibe la funcionalidad GEF de SOS1, por ejemplo, al unirse a SOS1 y prevenir la interacción proteína-proteína entre SOS1 y una proteína Ras (mutante), por ejemplo, KRAS)

   a. por ejemplo, BAY-293;

   b. un inhibidor de SOS1 como se divulga en WO 2018/115380;

   c. un inhibidor de SOS1 como se divulga en WO 2019/122129;

   d. un inhibidor de SOS1 como se divulga en WO 2020/180768, WO 2020/180770, WO 2018/172250 y WO 2019/201848.

4. **un inhibidor de YAP1, WWTR1, TEAD1, TEAD2, TEAD3 y/o TEAD4**

   a. inhibidores *reversibles* de los factores de transcripción TEAD (por ejemplo, divulgados en WO 2018/204532);

   b. inhibidores irreversibles de los factores de transcripción TEAD (por ejemplo, divulgados en WO 2020/243423);

   c. inhibidores de la interacción proteína-proteína de la interacción YAP/TAZ::TEAD (por ejemplo, divulgados en WO 2021/186324);

   d. inhibidores de la palmitoilación de TEAD.

5. **un virus oncolítico**

6. **una vacuna de RAS**

   a. por ejemplo, TG02 (Targovax).

7. **un inhibidor del ciclo celular**

   a. por ejemplo, inhibidores de CDK4/6 y/o de cualquier mutación de estos

      i. por ejemplo, palbociclib, ribociclib, abemaciclib, trilaciclib, PF-06873600;

      ii. se prefieren palbociclib y abemaciclib;

      iii. es de máxima preferencia abemaciclib,

   b. por ejemplo, alcaloides de la vinca

      i. por ejemplo, vinorelbine.

   c. por ejemplo, inhibidores de Aurora quinasa y/o de cualquier mutación de estos

      i. por ejemplo, alisertib, barasertib.

8. **un inhibidor de PTK2 (= FAK) y/o de cualquiera de las mutaciones de este**

   a. por ejemplo, TAE226, BI 853520.

9. un inhibidor de SHP2 y/o de cualquiera de las mutaciones de este

a. por ejemplo, SHP099, TNO155, RMC-4550, RMC-4630, IACS-13909.

10. un inhibidor de PI3 (= PI3K) y/o de cualquiera de las mutaciones de este

a. por ejemplo, inhibidores de PI3Kα y/o de cualquiera de las mutaciones de estos

i. por ejemplo, alpelisib, serabelisib, GDC-0077, HH-CYH33, AMG 511, buparlisib, dactolisib, pictilisib, taselisib.

11. un inhibidor de FGFR1 y/o FGFR2 y/o FGFR3 y/o de cualquiera de las mutaciones de estos

a. por ejemplo, ponatinib, infigratinib, nintedanib.

12. un inhibidor de AXL y/o de cualquiera de las mutaciones de este

13. un taxano

a. por ejemplo, paclitaxel, nab-paclitaxel, docetaxel;

b. se prefiere paclitaxel.

14. un compuesto que contiene platino

a. por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino

b. se prefiere oxaliplatin.

15. un anti-metabolito

a. por ejemplo, 5-fluorouracilo, capecitabina, floxuridina, citarabina, gemcitabina, pemetrexed, combinación de trifluridina y tipiracilo (= TAS102);

b. se prefiere 5-fluorouracilo.

16. un agente inmunoterapéutico

a. por ejemplo, un inhibidor del punto de control inmunitario

i. por ejemplo, un anti-CTLA4 mAb, anti-PD1 mAb, anti-PD-L1 mAb, anti-PD-L2 mAb, anti-LAG3 mAb, anti-TIM3 mAb;

ii. se prefiere un anti-PD1 mAb;

iii. por ejemplo, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, tislelizumab atezolizumab, avelumab, durvalumab, pidilizumab, PDR-001 (= spartalizumab), AMG-404, ezabenlimab;

iv. se prefieren nivolumab, pembrolizumab, ezabenlimab y PDR-001 (= spartalizumab);

v. es de máxima preferencia ezabenlimab, pembrolizumab y nivolumab.

17. un inhibidor de la topoisomerasa

a. por ejemplo, irinotecán, irinotecán liposomal (nal-IRI), topotecán, etopósido;

b. es de máxima preferencia irinotecán e irinotecán liposomal (nal-IRI).

18. un inhibidor de A-Raf y/o B-Raf y/o C-Raf y/o de cualquiera de las mutaciones de estos

a. por ejemplo, encorafenib, dabrafenib, vemurafenib, PLX-8394, RAF-709 (= ejemplo 131 en WO 2014/151616), LXH254, sorafenib, LY-3009120 (= ejemplo 1 en WO 2013/134243), lifirafenib, TAK-632, agerafenib, CCT196969, RO5126766, RAF265.

19. un inhibidor de *m*TOR;

a. por ejemplo, rapamicin, temsirolimus, everolimus, ridaforolimus, zotarolimus, sapanisertib, Torin 1, dactolisib, GDC-0349, VS-5584, vistusertib, AZD8055.

20. un regulador epigenético

a. por ejemplo, un inhibidor de BET

i. por ejemplo, JQ-1, GSK 525762, OTX-015, CPI-0610, TEN-010, OTX-015, PLX51107, ABBV-075, ABBV-744, BMS986158, TGI-1601, CC-90010, AZD5153, I-BET151, BI 894999;

21. un inhibidor de IGF1/2 y/o de IGF1-R y/o de cualquiera de las mutaciones de estos

a. por ejemplo, xentuzumab (anticuerpo 60833 en WO 2010/066868), MEDI-573 (= dusigitumab), linsitinib.

22. un inhibidor de una quinasa de la familia Src y/o de cualquiera de las mutaciones de esta

a. por ejemplo, un inhibidor de una quinasa de la subfamilia SrcA y/o de cualquiera de las mutaciones de esta, es decir, un inhibidor de Src, Yes, Fyn, Fgr y/o de cualquier mutación de estos;

b. por ejemplo, un inhibidor de una quinasa de la subfamilia SrcB y/o de cualquiera de las mutaciones de esta, es decir, un inhibidor de Lck, Hck, Blk, Lyn y/o de cualquiera de las mutaciones de estos;

c. por ejemplo, un inhibidor de una quinasa de la subfamilia Frk y/o de cualquiera de las mutaciones de esta, es decir, un inhibidor de Frk y/o de cualquiera de las mutaciones de este;

d. por ejemplo, dasatinib, ponatinib, bosutinib, vandetanib, KX-01, saracatinib, KX2-391, SU 6656, WH-4-023.

23. un regulador de la apoptosis

a. por ejemplo, un inhibidor de MDM2, por ejemplo, un inhibidor de la interacción entre p53 (preferentemente, p53 funcional, con mayor preferencia, p53 wt) y MDM2 y/o de cualquiera de las mutaciones de estos;

i. por ejemplo, HDM-201, NVP-CGM097, RG-7112, MK-8242, RG-7388, SAR405838, AMG-232, DS-3032, RG-7775, APG-115;

ii. se prefieren HDM-201, RG-7388 y AMG-232;

iii. un inhibidor de MDM2 como se divulga en WO 2015/155332;

iv. un inhibidor de MDM2 como se divulga en WO 2016/001376;

v. un inhibidor de MDM2 como se divulga en WO 2016/026937;

vi. un inhibidor de MDM2 como se divulga en WO 2017/060431;

b. por ejemplo, un inhibidor de PARP;

c. por ejemplo, un inhibidor de MCL-1;

i. por ejemplo, AZD-5991, AMG-176, AMG-397, S64315, S63845, A-1210477;

24. un inhibidor de c-MET y/o de cualquiera de las mutaciones de este

a. por ejemplo, savolitinib, cabozantinib, foretinib;

b. anticuerpos MET, por ejemplo, emibetuzumab, amivantamab;

25. un inhibidor de ERK y/o de cualquiera de las mutaciones de este

a. por ejemplo, ulixertinib, LTT462;

26. un inhibidor de farnesiltransferasa y/o de cualquiera de las mutaciones de esta

a. por ejemplo, tipifarnib;

En una forma de realización adicional (de la combinación) del uso y el método (por ejemplo, el método para el tratamiento y/o la prevención) como se describió anteriormente en la presente, se debe administrar otra sustancia farmacológicamente activa antes, después o junto con el compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** , o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde dicha otra sustancia farmacológicamente activa es

- un inhibidor de SOS1; o
- un inhibidor de MEK; o
- trametinib, o
- un anticuerpo anti-PD-1; o
- ezabenlimab; o

- cetuximab; o
- afatinib; o
- tratamiento de referencia (SoC) en una indicación dada; o
- un inhibidor de la quinasa PI3; o
- un inhibidor de la palmitoilación de TEAD; o
- por ejemplo, un inhibidor de YAP/TAZ::TEAD.

En una forma de realización adicional (de la combinación) del uso y el método (por ejemplo, el método para el tratamiento y/o la prevención) como se describió anteriormente en la presente, se debe administrar otra sustancia farmacológicamente activa en combinación con el compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** , o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde dicha otra sustancia farmacológicamente activa es

- un inhibidor de SOS1; o
- un inhibidor de MEK; o
- trametinib; o
- un anticuerpo anti-PD-1; o
- ezabenlimab; o
- cetuximab; o
- afatinib; o
- tratamiento de referencia (SoC) en una indicación dada; o
- un inhibidor de la quinasa PI3; o
- un inhibidor de la palmitoilación de TEAD; o
- por ejemplo, un inhibidor de YAP/TAZ::TEAD.

En un aspecto adicional (de la combinación) del uso y el método (por ejemplo, el método para el tratamiento y/o la prevención) como se describió anteriormente en la presente, se deben administrar otras dos sustancias farmacológicamente activas antes, después o junto con el compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** , o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde dichas otras dos sustancias farmacológicamente activas son

- un inhibidor de MEK y un inhibidor de SOS1; o
- trametinib y un inhibidor de SOS1; o
- un anticuerpo anti-PD-1 (preferentemente ezabenlimab) y un anticuerpo anti-LAG-3; o
- un anticuerpo anti-PD-1 (preferentemente ezabenlimab) y un inhibidor de SOS1; o

- un inhibidor de MEK y un inhibidor seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de EGFR y/o un inhibidor de ErbB2 (HER2) y/o un inhibidor de cualquiera de las mutaciones de estos; o
- un inhibidor de SOS1 y un inhibidor seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de EGFR y/o un inhibidor de ErbB2 (HER2) y/o un inhibidor de cualquiera de las mutaciones de estos; o
- un inhibidor de MEK y afatinib; o
- un inhibidor de MEK y cetuximab; o
- trametinib y afatinib; o
- trametinib y cetuximab; o
- un inhibidor de SOS1 y afatinib; o
- un inhibidor de SOS1 y cetuximab; o
- un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de la palmitoilación de TEAD; o
- un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de YAP/TAZ::TEAD.

En un aspecto adicional (de la combinación) del uso y el método (por ejemplo, el método para el tratamiento y/o la prevención) como se describió anteriormente en la presente, se deben administrar otras dos sustancias farmacológicamente activas en combinación con el compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** , o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde dichas otras dos sustancias farmacológicamente activas son

- un inhibidor de MEK y un inhibidor de SOS1; o
- trametinib y un inhibidor de SOS1; o
- un anticuerpo anti-PD-1 (preferentemente ezabenlimab) y un anticuerpo anti-LAG-3; o
- un anticuerpo anti-PD-1 (preferentemente ezabenlimab) y un inhibidor de SOS1; o
- un inhibidor de MEK y un inhibidor seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de EGFR y/o un inhibidor de ErbB2 (HER2) y/o un inhibidor de cualquiera de las mutaciones de estos; o
- un inhibidor de SOS1 y un inhibidor seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de EGFR y/o un inhibidor de ErbB2 (HER2) y/o un inhibidor de cualquiera de las mutaciones de estos; o
- un inhibidor de MEK y afatinib; o
- un inhibidor de MEK y cetuximab; o
- trametinib y afatinib; o

- trametinib y cetuximab; o
- un inhibidor de SOS1 y afatinib; o
- un inhibidor de SOS1 y cetuximab; o
- un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de la palmitoilación de TEAD; o
- un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de YAP/TAZ::TEAD.

Sustancias farmacológicamente activas adicionales que también se pueden usar junto/en combinación con el compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos (incluso todas las formas de realización individuales o subconjuntos genéricos de compuestos de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**) o en los usos médicos, usos, métodos de tratamiento y/o prevención, composiciones farmacéuticas, kits como se definen en la presente (anteriormente y más adelante) incluyen, entre otros: hormonas, análogos de hormonas y antihormonas (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, acetato de ciproterona, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortisona, fluoximesterona, medroxiprogesterona, octreotida); inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano, atamestano); agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo, acetato de goserelina, luprolida); inhibidores de factores de crecimiento y/o de sus correspondientes receptores (factores de crecimiento como por ejemplo: factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), factor de crecimiento epidérmico humano (HER, por ejemplo, HER2, HER3, HER4) y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y/o sus correspondientes receptores); los inhibidores son por ejemplo anticuerpos del (anti)factor de crecimiento, anticuerpos (anti)receptores del factor de crecimiento e inhibidores de tirosina quinasa, tales como, por ejemplo, cetuximab, gefitinib, afatinib, nintedanib, imatinib, lapatinib, bosutinib y trastuzumab; antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, tales como metotrexato, raltitrexed, análogos de pirimidina tales como 5-fluorouracilo (5-FU), análogos de ribonucleósidos y desoxirribonucleósidos, capecitabina y gemcitabina, análogos de purina y adenosina, tales como mercaptopurina, tioguanina, cladribina y pentostatina, citarabina (ara C), fludarabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, tales como doxorrubicina, doxil (clorhidrato de doxorrubicina liposomal pegilada), myocet (doxorrubicina liposomal no pegilada), daunorrubicina, epirubicina e idarubicina,

mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina); derivados del platino (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo, estramustina, mecloretamina, melfalán, clorambucil, busulfán, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas, tales como carmustina y lomustina, tiotepa); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca, tales como vinblastina, vindesina, vinorrelbina y vincristina; y taxanos, tales como paclitaxel, docetaxel); inhibidores de la angiogénesis (por ejemplo, tasquinimod), inhibidores de la tubulina; inhibidores de la síntesis de ADN, inhibidores de PARP, inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas tales como etopósido y Etopophos, tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán, mitoxantron), inhibidores de serina/treonina quinasa (por ejemplo, inhibidores de PDK 1, inhibidores de Raf, inhibidores de A-Raf, inhibidores de B-Raf, inhibidores de C-Raf, inhibidores de mTOR, inhibidores de mTORC1/2, inhibidores de PI3K, inhibidores de PI3Kα, inhibidores duales mTOR/PI3K, inhibidores de STK 33, inhibidores de AKT, inhibidores de PLK 1, inhibidores de CDK, inhibidores de Aurora quinasa), inhibidores de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidores de PTK2/FAK), inhibidores de la interacción proteína-proteína (por ejemplo, inhibidores de IAP/miméticos de SMAC, Mcl-1, MDM2/MDMX), inhibidores de MEK, inhibidores de ERK, inhibidores de FLT3, inhibidores de BRD4, inhibidores de IGF-1R, agonistas de TRAILR2, inhibidores de Bcl-xL, inhibidores de Bcl-2 (por ejemplo, venetoclax), inhibidores de Bcl-2/Bcl-xL, inhibidores del receptor de ErbB, inhibidores de BCR-ABL, inhibidores de ABL, inhibidores de Src, análogos de rapamicina (por ejemplo, everolimus, temsirolimus, ridaforolimus, sirolimus), inhibidores de la síntesis de andrógenos, inhibidores de receptores de andrógenos, inhibidores de DNMT, inhibidores de HDAC, inhibidores de ANG1/2, inhibidores de CYP17, agentes radiofarmacéuticos, inhibidores de proteasomas (por ejemplo, carfilzomib), agentes inmunoterapéuticos, tales como inhibidores del punto de control inmunitario (por ejemplo, moléculas/inmunoglobulinas de unión a CTLA4, PD1, PD-L1, PD-L2, LAG3 y TIM3, tales como, por ejemplo, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab) ADCC (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos) potenciadores (por ejemplo, anticuerpos anti-CD33, anticuerpos anti-CD37, anticuerpos anti-CD20); acopladores de linfocitos T (por ejemplo, acopladores biespecíficos de linfocitos T (BiTEs®) como, por ejemplo, CD3 x BCMA, CD3 x CD33, CD3 x CD19), PSMA x CD3), vacunas contra tumores, inmunomoduladores, por ejemplo, agonista de STING, y diversos agentes quimioterapéuticos, tales como amifostina, anagrelida, clodronato, filgrastina, interferón, interferón alfa, leucovorina, procarbazina, levamisol, mesna,

mitotano, pamidronato y porfímero.

Debe entenderse que las combinaciones, composiciones, kits, métodos, usos, composiciones farmacéuticas o compuestos para su uso de acuerdo con esta invención pueden prever la administración simultánea, concurrente, secuencial, sucesiva, alternada o separada de los componentes o ingredientes activos. Se apreciará que el compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)** , o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y la una o más otras sustancias farmacológicamente activas se pueden administrar de forma dependiente o independiente, tal como, por ejemplo, el compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y la una o más otras sustancias farmacológicamente activas se pueden administrar como parte de la misma composición farmacéutica/forma de dosis o, preferentemente, en composiciones farmacéuticas/formas de dosis separadas.

En este contexto, “combinación” o “combinado” dentro del significado de esta invención incluye, sin limitaciones, un producto como resultado de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones (incluidos los kits) y usos tanto fijos como no fijos (por ejemplo, libres), tal como, por ejemplo, el uso simultáneo, concurrente, secuencial, sucesivo, alternado o separado de los componentes o ingredientes. El término “combinación fija” significa que los ingredientes activos se administran a un paciente simultáneamente en forma de entidad o dosis única. El término “combinación no fija” significa que los ingredientes activos se administran al paciente como entidades separadas, ya sea de forma simultánea, concurrente o secuencial, sin ningún límite de tiempo, en donde tal administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los compuestos en el cuerpo del paciente.

La administración del compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y las una o más otras sustancias farmacológicamente activas que puedan tener lugar al coadministrar los componentes o ingredientes activos, tales como, por ejemplo, al administrarlos de manera simultánea o concurrente en una, dos o más formulaciones o formas de dosis. Alternativamente, la administración del compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** o **(If)**, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y las una o más otras sustancias farmacológicamente activas pueden tener lugar al administrar los componentes o ingredientes activos de forma secuencial o alternada, tal como, por ejemplo, en dos o más formulaciones o formas de dosis separadas.

Por ejemplo, la administración simultánea incluye la administración sustancialmente al mismo tiempo. Esta forma de administración también se denomina administración “concomitante”. La administración concurrente incluye administrar los agentes activos dentro del mismo período de tiempo general, por ejemplo, en los mismos días, pero no necesariamente al mismo tiempo. La administración alternada incluye la administración de un agente durante un período de tiempo, por ejemplo, durante el transcurso de unos pocos días o una semana, seguido de la administración de los otros agentes durante un período de tiempo posterior, por ejemplo, durante el transcurso de unos pocos días o una semana, y luego la repetición del patrón durante uno o más ciclos. La administración secuencial o sucesiva incluye la administración de un agente durante un primer período de tiempo (por ejemplo, durante el transcurso de unos pocos días o una semana) mediante el uso de una o más dosis, seguido de la administración de los otros agentes durante un segundo período de tiempo y/o período de tiempo adicional (por ejemplo, durante el transcurso de unos pocos días o una semana) mediante el uso de una o más dosis. También se puede emplear un cronograma superpuesto, que incluye la administración de los agentes activos en diferentes días durante el período de tratamiento, no necesariamente de acuerdo con una secuencia regular. Las variaciones en estas instrucciones generales también pueden emplearse, por ejemplo, de acuerdo con los agentes usados y la afección del sujeto.

Definiciones

A los términos que no se definen de forma específica en la presente se les debe dar el significado que le daría una persona del oficio de nivel medio a la luz de la divulgación y el contexto. Sin embargo, como se usa en la memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y se cumplen las siguientes convenciones:

El uso del prefijo $\mathbf{C_{x-y}}$, en donde **x** e **y** representan cada uno un número entero positivo (**x**<**y**), indica que la estructura anular o de cadena, o combinación de la estructura anular o de cadena en conjunto, especificada y mencionada en asociación directa, puede consistir en átomos de carbono de un máximo de **y** un mínimo de **x**.

El indicio de la cantidad de miembros en grupos que contienen uno o más heteroátomos (por ejemplo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo) se refiere al número total de átomos de todos los miembros del anillo o el total de todos los miembros del anillo y de la cadena carbonada.

El indicio de la cantidad de átomos de carbono en grupos que consisten en una

combinación de una cadena carbonada y una estructura anular de carbono (por ejemplo, cicloalquilalquilo, arilalquilo) se refiere al número total de átomos de carbono de todos los miembros del anillo carbonado y de la cadena carbonada. Obviamente, una estructura anular tiene al menos tres miembros.

Por lo general, para los grupos que comprenden dos o más subgrupos (por ejemplo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo), el último subgrupo mencionado es el punto de unión del radical, por ejemplo, el sustituyente aril-C_{1-6}alquilo representa un grupo arilo unido a un grupo C_{1-6}alquilo; este último unido al núcleo o al grupo al que está unido el sustituyente.

En grupos como HO-, H_2N-, (O)S-, $(O)_2S$-, NC- (ciano), HOOC-, F_3C- o similares, la persona del oficio de nivel medio puede observar los puntos de unión del radical a la molécula a partir de las valencias libres del grupo en sí.

La expresión “compuesto de la invención” y sus variantes gramaticales comprenden compuestos de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** y **(If)**, incluso todas las sales, aspectos y formas de realización preferidas de estos, como se define en la presente. Cualquier referencia a un compuesto de la invención o a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** y **(If)** pretende incluir una referencia a los respectivos (sub)aspectos y formas de realización.

Alquilo representa cadenas de hidrocarburos monovalentes saturadas, que pueden estar presentes tanto en forma de cadena lineal (sin ramificar) como en forma ramificada. Si se sustituye un **alquilo**, la sustitución puede tener lugar independientemente entre sí, en forma de mono o polisustitución en cada caso, en todos los átomos de carbono portadores de hidrógeno.

Por ejemplo, la expresión “C_{1-5}-alquilo” incluye, por ejemplo, H_3C-, H_3C-CH_2-, H_3C-CH_2-CH_2-, H_3C-$CH(CH_3)$-, H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-, H_3C-CH_2-$CH(CH_3)$-, H_3C-$CH(CH_3)$-CH_2-, H_3C-$C(CH_3)_2$-, H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-, H_3C-CH_2-CH_2-$CH(CH_3)$-, H_3C-CH_2-$CH(CH_3)$-CH_2-, H_3C-$CH(CH_3)$-CH_2-CH_2-, H_3C-CH_2-$C(CH_3)_2$-, H_3C-$C(CH_3)_2$-CH_2-, H_3C-$CH(CH_3)$-$CH(CH_3)$- y H_3C-CH_2-$CH(CH_2CH_3)$-.

Otros ejemplos de **alquilo** son metilo (Me; -CH_3), etilo (Et; -CH_2CH_3), 1-propilo (*n*-propilo; *n*-Pr; -$CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (*i*-Pr; *iso*-propilo; -$CH(CH_3)_2$), 1-butilo (*n*-butilo; *n*-Bu; -$CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propil (*iso*-butilo; *i*-Bu; -$CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (*sec*-butilo; *sec*-Bu; -$CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propil (*ter*-butilo; *t*-Bu; -$C(CH_3)_3$), 1-pentilo (*n*-pentilo; -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo (-$CH(CH_2CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo (*iso*-pentilo; -$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo (-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo (-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,2-dimetil-1-propil

(*neo*-pentilo; $-CH_2C(CH_3)_3$), 2-metil-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo (*n*-hexilo; $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 2,3-dimetil-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$), 2,2-dimetil-1-butilo ($-CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3,3-dimetil-1-butilo ($-CH_2CH_2C(CH_3)_3$), 2-metil-1-pentilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-1-pentilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-heptilo (*n*-heptilo), 2-metil-1-hexilo, 3-metil-1-hexilo, 2,2-dimetil-1-pentilo, 2,3-dimetil-1-pentilo, 2,4-dimetil-1-pentilo, 3,3-dimetil-1-pentilo, 2,2,3-trimetil-1-butilo, 3-etil-1-pentilo, 1-octil (*n*-octilo), 1-nonilo (*n*-nonilo); 1-decil (*n*-decilo), etc.

Con los términos propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., sin ninguna otra definición, se hace referencia a grupos de hidrocarburos saturados con la cantidad correspondiente de átomos de carbono, en donde todas las formas isoméricas están incluidas.

La definición anterior de **alquilo** también se aplica si el **alquilo** es parte de otro grupo (combinado) como, por ejemplo, en C_{x-y}**alquil**amino o C_{x-y}**alquil**oxi.

El término **alquileno** también puede derivarse del **alquilo** definido previamente. El **alquileno** es bivalente, a diferencia del **alquilo**, y requiere dos componentes de unión. Formalmente, la segunda valencia se obtiene al eliminar un átomo de hidrógeno en un **alquilo**. Los grupos correspondientes son, por ejemplo, $-CH_3$ y $-CH_2-$,

$-CH_2CH_3$ y $-CH_2CH_2-$ o $>CHCH_3$, etc.

El término "C_{1-4}alquileno" incluye, por ejemplo, $-(CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2)-$, $-(CH(CH_3))-$,

$-(CH_2-CH_2-CH_2)-$, $-(C(CH_3)_2)-$, $-(CH(CH_2CH_3))-$, $-(CH(CH_3)-CH_2)-$, $-(CH_2-CH(CH_3))-$,

$-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))-$, $-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)-$,

$-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)-$, $-(CH_2-C(CH_3)_2)-$, $-(C(CH_3)_2-CH_2)-$, $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-$,

$-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-$, $-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)-$, $-(CH(CH_2CH_2CH_3))-$, $-(CH(CH(CH_3))_2)-$ y $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$.

Otros ejemplos de **alquileno** son metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno, pentileno, 1,1-dimetilpropileno, 2,2-dimetilpropileno, 1,2-dimetilpropileno, 1,3-dimetilpropileno, hexileno, etc.

Con los términos genéricos propileno, butileno, pentileno, hexileno, etc., sin ninguna otra definición, se hace referencia a todas las formas isoméricas posibles con la cantidad correspondiente de átomos de carbono, es decir, propileno incluye 1-metiletileno y butileno incluye 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno y 1,2-dimetiletileno.

La definición anterior de **alquileno** también se aplica si el **alquileno** es parte de otro grupo (combinado) como, por ejemplo, en HO-C_{x-y}**alquileno**amino o H_2N-C_{x-y}**alquilen**oxi.

A diferencia del **alquilo**, el **alquenilo** consiste en al menos dos átomos de carbono, en donde al menos dos átomos de carbono adyacentes están unidos entre sí por un enlace doble C-C y un átomo de carbono solo puede ser parte de un solo enlace doble C-C. Si en un **alquilo** como se definió anteriormente en la presente que tiene al menos dos átomos de carbono, dos átomos de hidrógeno en átomos de carbono adyacentes se eliminan formalmente y las valencias libres se saturan para formar un segundo enlace, se obtiene el correspondiente **alquenilo**.

Ejemplos de **alquenilo** son vinil (etenilo), prop-1-enilo, alil (prop-2-enilo), isopropenilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metil-prop-2-enilo, 2-metil-prop-1-enilo, 1-metil-prop-2-enilo, 1-metil-prop-1-enilo, 1-metilidenepropilo, pent-1-enilo, pent-2-enilo, pent-3-enilo, pent-4-enilo, 3-metil-but-3-enilo, 3-metil-but-2-enilo, 3-metil-but-1-enilo, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, hex-5-enilo, 2,3-dimetil-but-3-enilo, 2,3-dimetil-but-2-enilo, 2-metilidene-3-metilbutilo, 2,3-dimetil-but-1-enilo, hexa-1,3-dienilo, hexa-1,4-dienilo, penta-1,4-dienilo, penta-1,3-dienilo, buta-1,3-dienilo, 2,3-dimetilbuta-1,3-dieno, etc.

Con los términos genéricos propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, heptadienilo, octadienilo, nonadienilo, decadienilo, etc., sin ninguna otra definición, se hace referencia a todas las formas isoméricas posibles con la cantidad correspondiente de átomos de carbono, es decir, propenilo incluye prop-1-enilo y prop-2-enilo, butenilo incluye but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 1-metil-prop-1-enilo, 1-metil-prop-2-enilo, etc.

El **alquenilo** puede estar presente opcionalmente en la orientación *cis* o *trans* o *E* o *Z* con respecto a los enlaces dobles.

La definición anterior de **alquenilo** también se aplica si el **alquenilo** es parte de otro grupo (combinado) como, por ejemplo, en C_{x-y}**alquenil**amino o C_{x-y}**alquenil**oxi.

A diferencia del **alquileno**, el **alquenileno** consiste en al menos dos átomos de carbono, en donde al menos dos átomos de carbono adyacentes están unidos entre sí

por un enlace doble C-C y un átomo de carbono solo puede ser parte de un solo enlace doble C-C. Si en un **alquileno** como se definió anteriormente en la presente que tiene al menos dos átomos de carbono, dos átomos de hidrógeno en átomos de carbono adyacentes se eliminan formalmente y las valencias libres se saturan para formar un segundo enlace, se obtiene el correspondiente **alquenileno**.

Ejemplos de **alquenileno** son etenileno, propenileno, 1-metiletenileno, butenileno, 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletenileno, 1,2-dimetiletenileno, pentenileno, 1,1-dimetilpropenileno, 2,2-dimetilpropenileno, 1,2-dimetilpropenileno, 1,3-dimetilpropenileno, hexenileno, etc.

Con los términos genéricos propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, etc., sin ninguna otra definición, se hace referencia a todas las formas isoméricas posibles con la cantidad correspondiente de átomos de carbono, es decir, propenileno incluye 1-metiletenileno y butenileno incluye 1-metilpropenileno, 2-metilpropenileno, 1,1-dimetiletenileno y 1,2-dimetiletenileno.

El **alquenileno** puede estar presente opcionalmente en la orientación *cis* o *trans* o *E* o *Z* con respecto a los enlaces dobles.

La definición anterior de **alquenileno** también se aplica si el **alquenileno** es parte de otro grupo (combinado) como, por ejemplo, en HO-C_{x-y}**alquenileno**amino o H_2N-C_{x-y}**alquenilen**oxi.

A diferencia del **alquilo**, el **alquinilo** consiste en al menos dos átomos de carbono, en donde al menos dos átomos de carbono adyacentes están unidos entre sí por un enlace triple C-C. Si en un **alquilo** como se definió anteriormente en la presente que tiene al menos dos átomos de carbono, dos átomos de hidrógeno en cada caso en átomos de carbono adyacentes se eliminan formalmente y las valencias libres se saturan para formar dos enlaces adicionales, se obtiene el correspondiente **alquinilo**.

Ejemplos de **alquinilo** son etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, 1-metil-prop-2-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, 3-metil-but-1-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, etc.

Con los términos genéricos propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, etc., sin ninguna otra definición, se hace referencia a todas las formas isoméricas posibles con la cantidad correspondiente de átomos de carbono, es decir, propinilo incluye prop-1-inilo y prop-2-inilo, butinilo incluye but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, 1-metil-prop-1-inilo,1-metil-prop-2-inilo, etc.

Si una cadena de hidrocarburos tiene al menos un enlace doble y también al menos un enlace triple a la vez, por definición, pertenece al subgrupo **alquinilo**.

La definición anterior de **alquinilo** también se aplica si el **alquinilo** es parte de otro grupo (combinado) como, por ejemplo, en C_{x-y}**alquinil**amino o C_{x-y}**alquinil**oxi.

A diferencia del **alquileno**, el **alquinileno** consiste en al menos dos átomos de carbono, en donde al menos dos átomos de carbono adyacentes están unidos entre sí por un enlace triple C-C. Si en un **alquileno** como se definió anteriormente en la presente que tiene al menos dos átomos de carbono, dos átomos de hidrógeno en cada caso en átomos de carbono adyacentes se eliminan formalmente y las valencias libres se saturan para formar dos enlaces adicionales, se obtiene el correspondiente **alquinileno**.

Otros ejemplos de **alquinileno** son etinileno, propinileno, 1-metiletinileno, butinileno, 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno, 1,2-dimetiletinileno, pentinileno, 1,1-dimetilpropinileno, 2,2-dimetilpropinileno, 1,2-dimetilpropinileno, 1,3-dimetilpropinileno, hexinileno, etc.

Con los términos genéricos propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno, etc., sin ninguna otra definición, se hace referencia a todas las formas isoméricas posibles con la cantidad correspondiente de átomos de carbono, es decir, propinileno incluye 1-metiletinileno y butinileno incluye 1-metilpropinileno, 2-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno y 1,2-dimetiletinileno.

La definición anterior de **alquinileno** también se aplica si el **alquinileno** es parte de otro grupo (combinado) como, por ejemplo, en HO-C_{x-y}**alquinileno**amino o H_2N-C_{x-y}**alquinileno**oxi.

Por **heteroátomos** se entienden átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre.

El **haloalquilo (haloalquenilo, haloalquinilo)** se deriva del **alquilo (alquenilo, alquinilo)** definido previamente al reemplazar uno o más átomos de hidrógeno de la cadena de hidrocarburos independientemente entre sí por átomos de halógeno, que pueden ser idénticos o diferentes. Si ha de sustituirse adicionalmente un **haloalquilo (haloalquenilo, haloalquinilo)**, las sustituciones pueden tener lugar independientemente entre sí, en forma de mono o polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono portadores de hidrógeno.

Los ejemplos de **haloalquilo (haloalquenilo, haloalquinilo)** son $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$,

$-CF_2CF_3$, $-CHFCF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CHFCH_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CF_2CH_2CH_3$, $-CF=CF_2$,

$-CCl=CH_2$, $-CBr=CH_2$, $-C\equiv C-CF_3$, $-CHFCH_2CH_3$, $-CHFCH_2CF_3$ *etc.*

Del **haloalquilo (haloalquenilo, haloalquinilo)** definido previamente también

se derivan los términos **haloalquileno (haloalquenileno, haloalquinileno)**. **Haloalquileno (haloalquenileno, haloalquinileno)**, a diferencia de **haloalquilo (haloalquenilo, haloalquinilo)**, es bivalente y requiere dos componentes de unión. Formalmente, la segunda valencia se forma al eliminar un átomo de hidrógeno de un **haloalquilo (haloalquenilo, haloalquinilo)**.

Los grupos correspondientes son, por ejemplo, $-CH_2F$ y -CHF-, $-CHFCH_2F$ y -CHFCHF- o $>CFCH_2F$, *etc.*

Las definiciones anteriores también se aplican si los correspondientes grupos que contienen halógeno son parte de otro grupo (combinado).

Halógeno indica átomos de flúor, cloro, bromo y/o yodo.

El **cicloalquilo** está formado por los subgrupos **cicloalquilo monocíclico, cicloalquilo bicíclico** y **espiro-cicloalquilo**. Los sistemas de anillos están saturados y formados por átomos de carbono ligados. En los cicloalquilos bicíclicos, se unen dos anillos de modo que tengan al menos dos átomos de carbono en común. En los espiro-cicloalquilos, un átomo de carbono (espiroátomo) pertenece a dos anillos juntos.

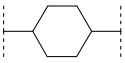
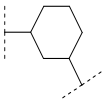
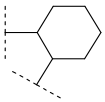
Si ha de sustituirse un **cicloalquilo**, las sustituciones pueden tener lugar independientemente entre sí, en forma de mono o polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono portadores de hidrógeno. El **cicloalquilo** por sí mismo se puede ligar como sustituyente a la molécula *a través de* cada posición adecuada del sistema de anillo.

Los ejemplos de **cicloalquilo** son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.0]hexilo, biciclo[3.2.0]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[4.3.0]nonil (octahidroindenilo), biciclo[4.4.0]decil (decahidronaftilo), biciclo[2.2.1]heptil (norbornilo), biciclo[4.1.0]heptil (norcaranilo), biciclo[3.1.1]heptil (pinanilo), espiro[2.5]octilo, espiro[3.3]heptilo, *etc.*

La definición anterior de **cicloalquilo** también se aplica si el **cicloalquilo** es parte de otro grupo (combinado) como, por ejemplo, en C_{x-y}**cicloalquil**amino, C_{x-y}**cicloalquil**oxi o C_{x-y}**cicloalquil**alquilo.

Si la valencia libre de un **cicloalquilo** está saturada, se obtiene un **aliciclo**.

Por lo tanto, el término **cicloalquileno** puede derivarse del **cicloalquilo** definido previamente. El **cicloalquileno**, a diferencia de **cicloalquilo,** es bivalente y requiere dos componentes de unión. Formalmente, la segunda valencia se obtiene al eliminar un átomo de hidrógeno de un **cicloalquilo.** Los grupos correspondientes son, por ejemplo:

ciclohexilo y  o  o  (ciclohexileno).

La definición anterior de **cicloalquileno** también se aplica si el **cicloalquileno** es parte de otro grupo (combinado) como, por ejemplo, en HO-C_{x-y}**cicloalquileno**amino o H_2N-C_{x-y}**cicloalquilen**oxi.

El **cicloalquenilo** está formado por los subgrupos **cicloalquenilo monocíclico**, **cicloalquenilo bicíclico** y **espiro-cicloalquenilo**. Sin embargo, los sistemas están insaturados, es decir, hay al menos un enlace doble C-C, pero ningún sistema aromático. Si en un **cicloalquilo** como se definió anteriormente en la presente memoria, dos átomos de hidrógeno en átomos de carbono cíclicos adyacentes se eliminan formalmente y las valencias libres se saturan para formar un segundo enlace, se obtiene el correspondiente **cicloalquenilo**.

Si ha de sustituirse un **cicloalquenilo**, las sustituciones pueden tener lugar independientemente entre sí, en forma de mono o polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono portadores de hidrógeno. El **cicloalquenilo** por sí mismo se puede ligar como sustituyente a la molécula *a través de* cada posición adecuada del sistema de anillo.

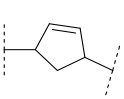
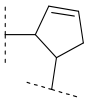
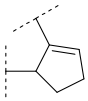
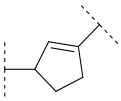
Los ejemplos de **cicloalquenilo** son cicloprop-1-enilo, cicloprop-2-enilo, ciclobut-1-enilo, ciclobut-2-enilo, ciclopent-1-enilo, ciclopent-2-enilo, ciclopent-3-enilo, ciclohex-1-enilo, ciclohex-2-enilo, ciclohex-3-enilo, ciclohept-1-enilo, ciclohept-2-enilo, ciclohept-3-enilo, ciclohept-4-enilo, ciclobuta-1,3-dienilo, ciclopenta-1,4-dienilo, ciclopenta-1,3-dienilo, ciclopenta-2,4-dienilo, ciclohexa-1,3-dienilo, ciclohexa-1,5-dienilo, ciclohexa-2,4-dienilo, ciclohexa-1,4-dienilo, ciclohexa-2,5-dienilo, biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dienilo (norborna-2,5-dienilo), biciclo[2.2.1]hept-2-enilo (norbornenilo), espiro[4,5]dec-2-enilo, etc.

La definición anterior de **cicloalquenilo** también se aplica cuando el **cicloalquenilo** es parte de otro grupo (combinado) como, por ejemplo, en C_{x-y}**cicloalquenil**amino, C_{x-y}**cicloalquenil**oxi o C_{x-y}**cicloalquenil**alquilo.

Si la valencia libre de un **cicloalquenilo** está saturada, entonces se obtiene un **aliciclo insaturado**.

Por lo tanto, el término **cicloalquenileno** puede derivarse del **cicloalquenilo** definido previamente. El **cicloalquenileno**, a diferencia del **cicloalquenilo,** es bivalente y requiere dos componentes de unión. Formalmente, la segunda valencia se obtiene al eliminar un átomo de hidrógeno de un **cicloalquenilo**. Los grupos

correspondientes son, por ejemplo:

ciclopentenilo y  o  o  o  (ciclopentenileno), *etc.*

La definición anterior de **cicloalquenileno** también se aplica si el **cicloalquenileno** es parte de otro grupo (combinado) como, por ejemplo, en HO-C_{x-y}**cicloalquenileno**amino o H_2N-C_{x-y}**cicloalquenilen**oxi.

Arilo indica carbociclos mono-, bi- o tricíclicos con al menos un carbociclo aromático. Preferentemente, denota un grupo monocíclico con seis átomos de carbono (fenilo) o un grupo bicíclico con nueve o diez átomos de carbono (dos anillos de seis miembros o un anillo de seis miembros con un anillo de cinco miembros), en donde el segundo anillo también puede ser aromático o, sin embargo, también puede estar parcialmente saturado.

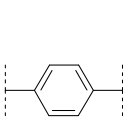
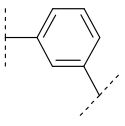
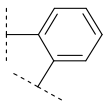
Si ha de sustituirse un **arilo**, las sustituciones pueden tener lugar independientemente entre sí, en forma de mono o polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono portadores de hidrógeno. El **arilo** por sí mismo se puede ligar como sustituyente a la molécula *a través de* cada posición adecuada del sistema de anillo.

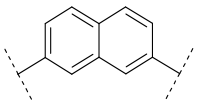
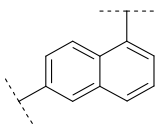
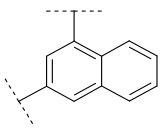
Los ejemplos de **arilo** son fenilo, naftilo, indanilo (2,3-dihidroindenilo), indenilo, antracenilo, fenantrenilo, tetrahidronaftilo (1,2,3,4-tetrahidronaftilo, tetralinilo), dihidronaftilo (1,2-dihidronaftilo), fluorenilo, etc. Es de máxima preferencia fenilo.

La definición anterior de **arilo** también se aplica si el **arilo** es parte de otro grupo (combinado) como, por ejemplo, en **aril**amino, **aril**oxi o **aril**alquilo.

Si la valencia libre de un **arilo** está saturada, se obtiene un **grupo aromático**.

El término **arileno** también puede derivarse del **arilo** definido previamente. El **arileno**, a diferencia del **arilo,** es bivalente y requiere dos componentes de unión. Formalmente, la segunda valencia se forma al eliminar un átomo de hidrógeno de un **arilo**. Los grupos correspondientes son, por ejemplo:

fenilo y  o  o  (*o*, *m*, *p*-fenileno),

naftilo y  o  o  *etc.*

La definición anterior de **arileno** también se aplica si **arileno** es parte de otro grupo (combinado) como, por ejemplo, en HO-**arileno**amino o H_2N-**arilen**oxi.

Heterociclilo denota sistemas de anillo, que se derivan del **cicloalquilo, cicloalquenilo** y **arilo** definidos previamente al reemplazar uno o más de los grupos -CH_2- independientemente entre sí en los anillos de hidrocarburos por los grupos -O-, -S- o -NH- o al reemplazar uno o más de los grupos =CH- por el grupo =N-, en donde puede estar presente un total de no más de cinco heteroátomos, al menos un átomo de carbono debe estar presente entre dos átomos de oxígeno y entre dos átomos de azufre o entre un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y el anillo en su conjunto debe tener estabilidad química. Opcionalmente, los heteroátomos pueden estar presentes en todas las posibles etapas de oxidación (azufre → sulfóxido -SO-, sulfona -SO_2-; nitrógeno → N-óxido). En un **heterociclilo** no hay anillo heteroaromático, es decir, ningún heteroátomo forma parte de un sistema aromático.

Un resultado directo de la derivación de **cicloalquilo**, **cicloalquenilo** y **arilo** es que el **heterociclilo** está formado por los subgrupos **heterociclilos monocíclicos**, **heterociclilos bicíclicos**, **heterociclilos tricíclicos** y **espiro-heterociclilos**, que pueden estar presentes en forma saturada o insaturada.

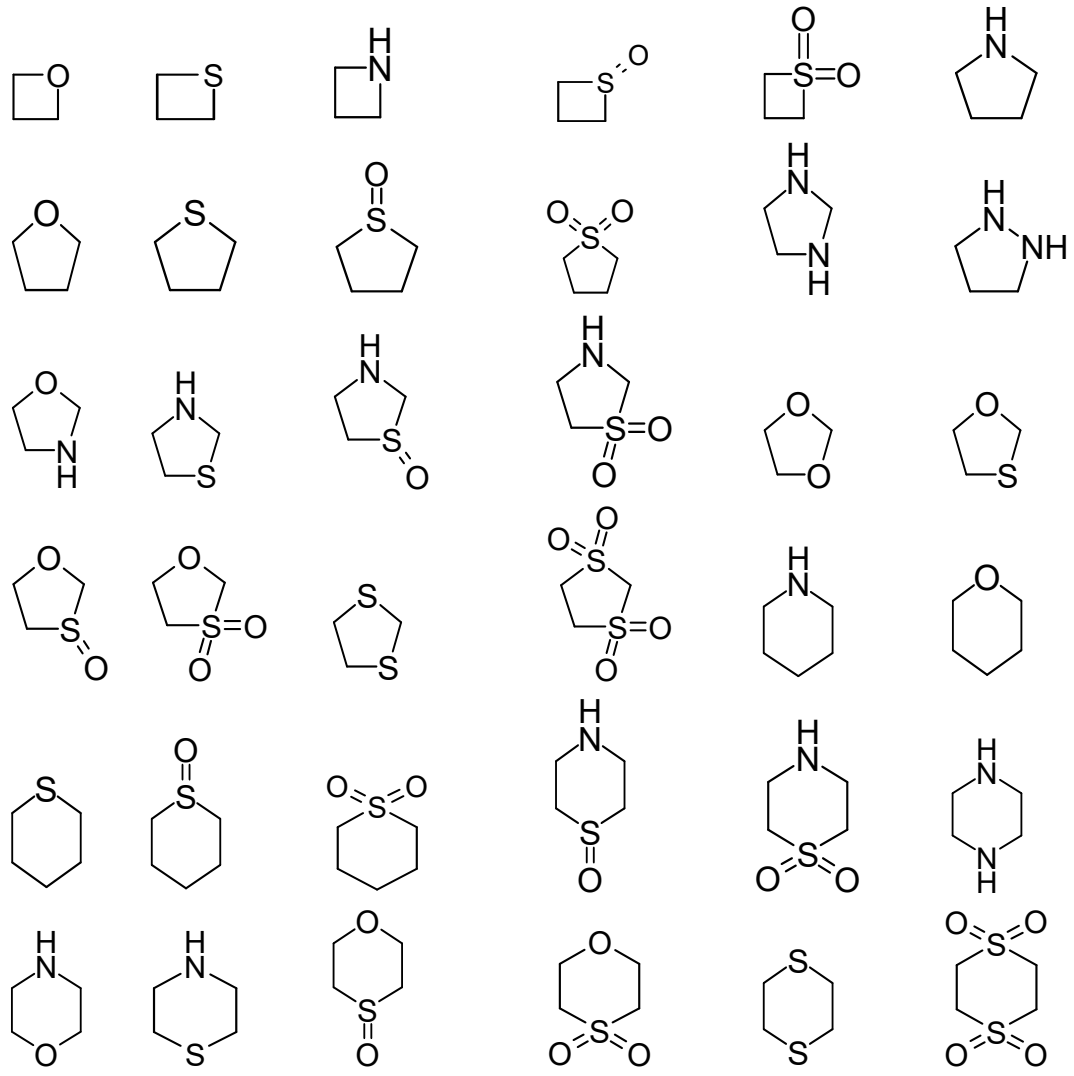
Por insaturado se entiende que hay al menos un enlace doble en el sistema de anillo en cuestión, pero no se forma ningún sistema heteroaromático. En los heterociclilos bicíclicos, dos anillos están ligados entre sí de modo que tengan al menos dos (hetero)átomos en común. En los espiro-heterociclilos un átomo de carbono (espiroátomo) pertenece a dos anillos juntos.

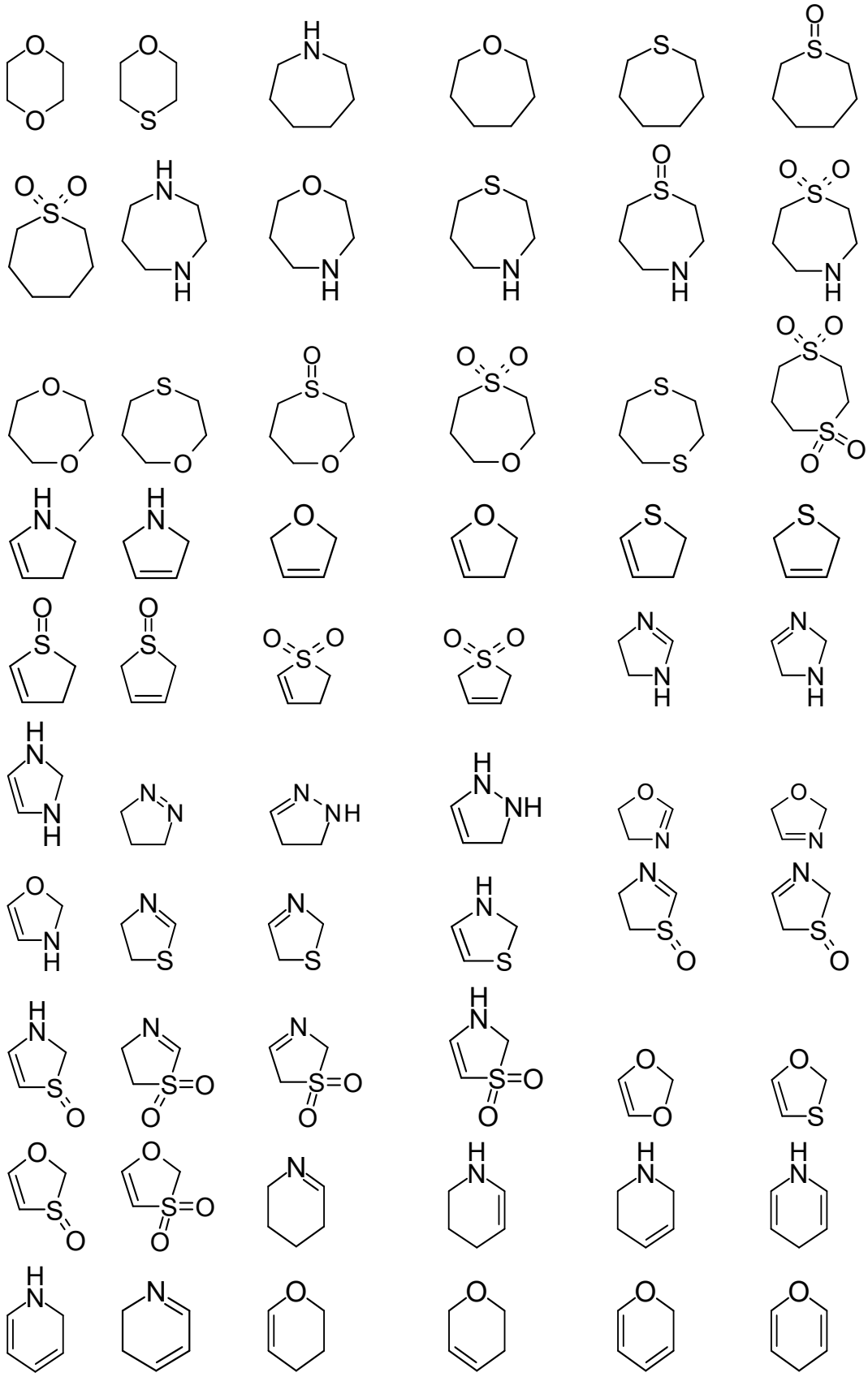
Si se sustituye un **heterociclilo**, las sustituciones pueden tener lugar independientemente entre sí, en forma de mono o polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono y/o nitrógeno portadores de hidrógeno. El **heterociclilo** por sí mismo se puede ligar como sustituyente a la molécula *a través de* cada posición adecuada del sistema de anillo. Los sustituyentes en **heterociclilo** no cuentan para el número de miembros de un **heterociclilo**.

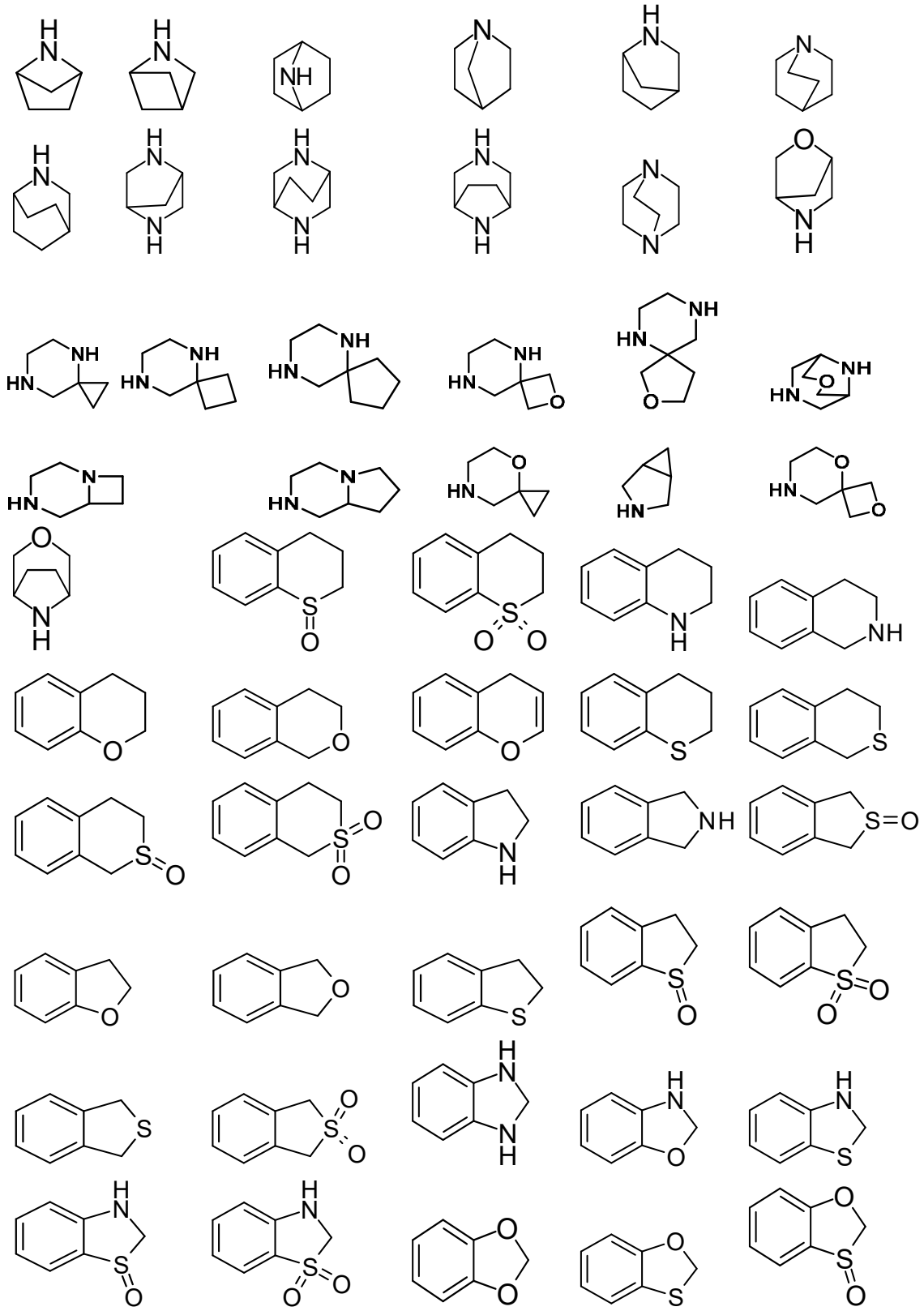
Los ejemplos de **heterociclilo** son tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxiranilo, aziridinilo, azetidinilo, 1,4-dioxanilo, azepanilo, diazepanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, homotiomorfolinilo, tiomorfolinil-*S*-óxido, tiomorfolinil-*S,S*-dióxido, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, [1,4]-oxazepanilo, tetrahidrotienilo, homotiomorfolinil-*S,S*-dióxido, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo,

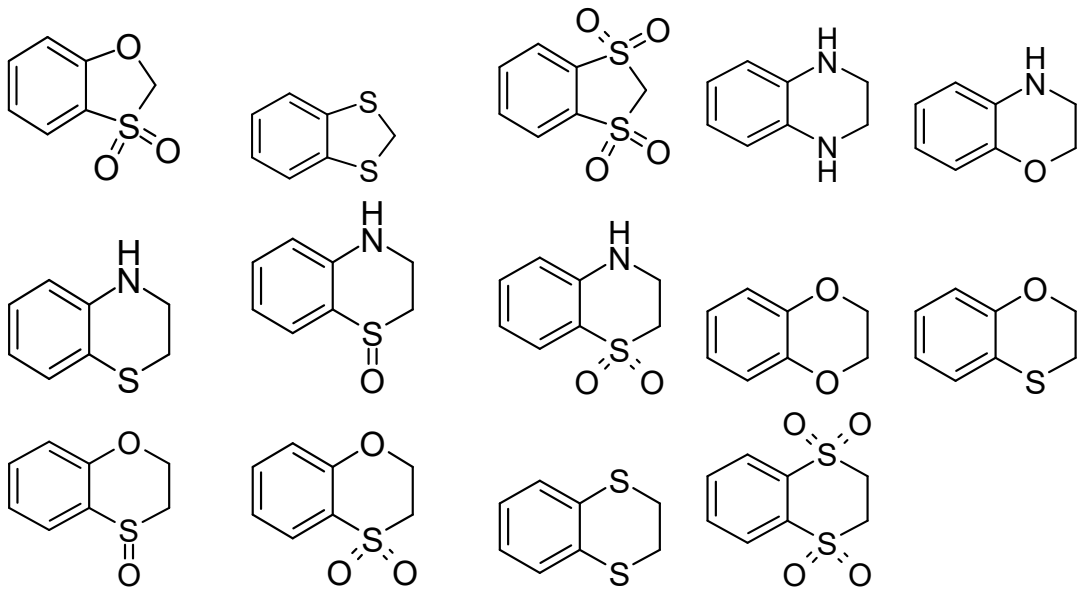
dihidropirazinilo, dihidropiridilo, dihidro-pirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienil-*S*-óxido, tetrahidrotienil-*S,S*-dióxido, homotiomorfolinil-*S*-óxido, 2,3-dihidroazet, 2*H*-pirrolilo, 4*H*-piranilo, 1,4-dihidropiridinilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 8-aza-biciclo[5.1.0]octilo, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octilo, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octilo, 3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonilo, 2,6-diaza-biciclo[3.2.2]nonilo, 1,4-dioxa-espiro[4.5]decilo, 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decilo, 2,6-diaza-espiro[3.3]heptilo, 2,7-diaza-espiro[4.4]nonilo, 2,6-diaza-espiro[3.4]octilo, 3,9-diaza-espiro[5.5]undecilo, 2.8-diaza-espiro[4,5]decilo, etc.

Ejemplos adicionales son las estructuras que se ilustran a continuación, que se pueden unir *a través de* cada átomo portador de hidrógeno (intercambiado por hidrógeno):









El heterociclilo monocíclico preferido es de 4 a 7 miembros y tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Los heterociclilos monocíclicos preferidos son: piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo y azetidinilo.

El heterociclilo bicíclico preferido es de 6 a 10 miembros y tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

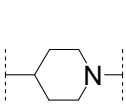
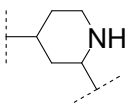
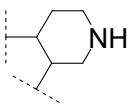
El heterociclilo tricíclico preferido es de 9 miembros y tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

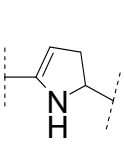
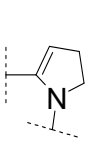
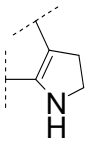
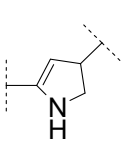
El heterociclilo espiro preferido es de 7 a 11 miembros y tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

La definición anterior de **heterociclilo** también se aplica si **heterociclilo** es parte de otro grupo (combinado) como, por ejemplo, en **heterociclil**amino, **heterociclil**oxi o **heterociclil**alquilo.

Si la valencia libre de un **heterociclilo** está saturada, se obtiene un **heterociclo**.

El término **heterociclileno** también se deriva del **heterociclilo** definido previamente. El **heterociclileno**, a diferencia del **heterociclilo,** es bivalente y requiere dos componentes de unión. Formalmente, la segunda valencia se obtiene al eliminar un átomo de hidrógeno de un **heterociclilo.** Los grupos correspondientes son, por ejemplo:

piperidinilo y  o  o  ,

2,3-dihidro-1*H*-pirrolilo y  o  o  o  , *etc.*

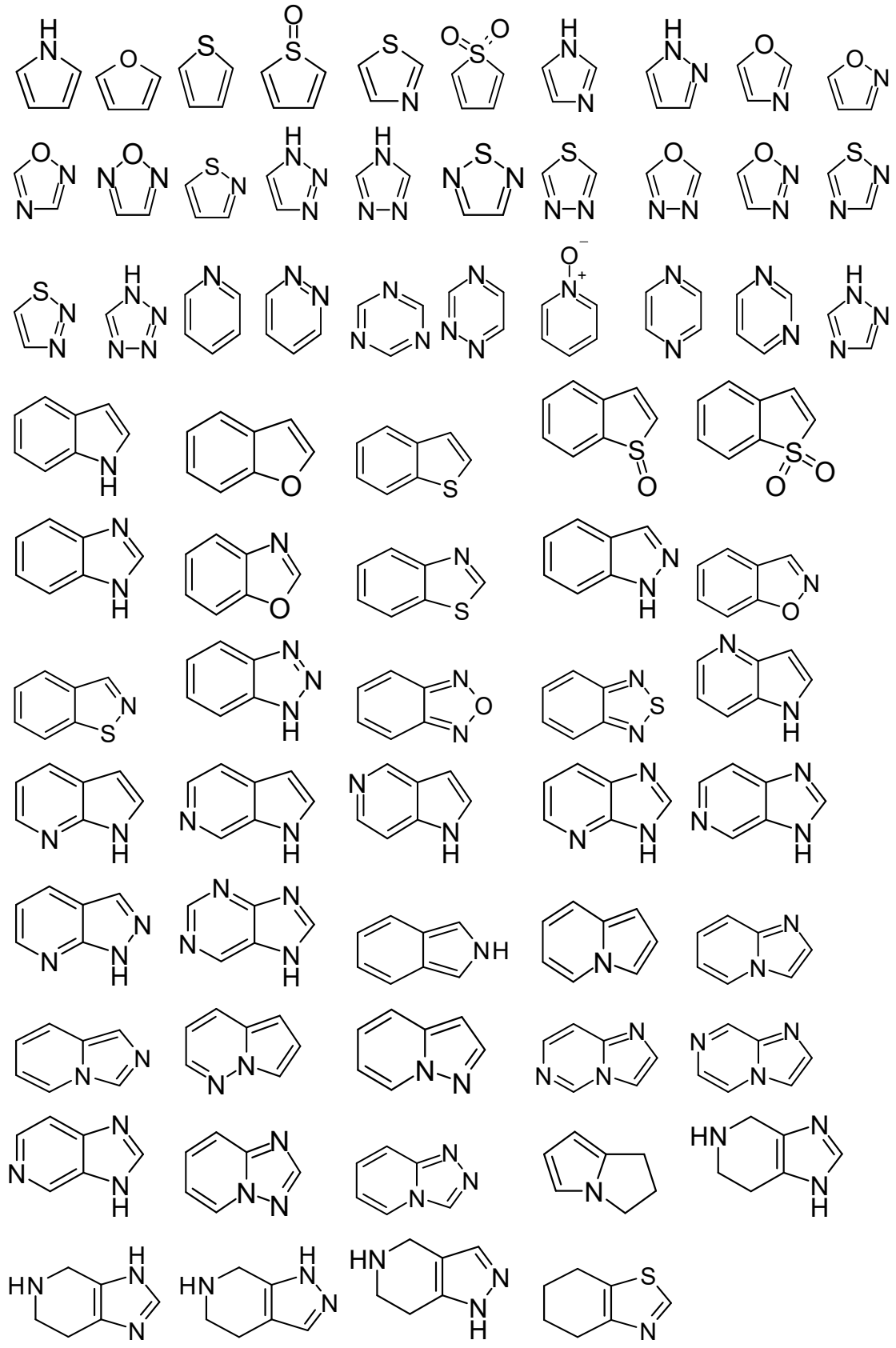
La definición anterior de **heterociclileno** también se aplica si **heterociclileno** es parte de otro grupo (combinado) como, por ejemplo, en HO-**heterociclileno**amino o H_2N-**heterociclileno**oxi.

Heteroarilo denota anillos heteroaromáticos monocíclicos o anillos policíclicos con al menos un anillo heteroaromático, que en comparación con el correspondiente **arilo** o **cicloalquilo (cicloalquenilo)** contienen, en lugar de uno o más átomos de carbono, uno o más heteroátomos idénticos o diferentes, seleccionados independientemente entre sí de entre nitrógeno, azufre y oxígeno, en donde el grupo resultante debe ser químicamente estable. El requisito previo para la presencia de **heteroarilo** es un heteroátomo y un sistema heteroaromático.

Si ha de sustituirse un **heteroarilo**, las sustituciones pueden tener lugar independientemente entre sí, en forma de mono o polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono y/o nitrógeno portadores de hidrógeno. El **heteroarilo** por sí mismo se puede ligar como sustituyente a la molécula *a través de* cada posición adecuada del sistema de anillo, tanto carbono como nitrógeno. Los sustituyentes en **heteroarilo** no cuentan para el número de miembros de un **heteroarilo**.

Los ejemplos de **heteroarilo** son furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piridil-*N*-óxido, pirrolil-*N*-óxido, pirimidinil-*N*-óxido, piridazinil-*N*-óxido, pirazinil-*N*-óxido, imidazolil-*N*-óxido, isoxazolil-*N*-óxido, oxazolil-*N*-óxido, tiazolil-*N*-óxido, oxadiazolil-*N*-óxido, tiadiazolil-*N*-óxido, triazolil-*N*-óxido, tetrazolil-*N*-óxido, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzotriazinilo, indolizinilo, oxazolopiridilo, imidazopiridilo, naftiridinilo, benzoxazolilo, piridopiridilo, pirimidopiridilo, purinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridilo, imidazotiazolilo, quinolinil-*N*-óxido, indolil-*N*-óxido, isoquinolil-*N*-óxido, quinazolinil-*N*-óxido, quinoxalinil-*N*-óxido, ftalazinil-*N*-óxido, indolizinil-*N*-óxido, indazolil-*N*-óxido, benzotiazolil-*N*-óxido, benzimidazolil-*N*-óxido *etc.*

Ejemplos adicionales son las estructuras que se ilustran a continuación, que se pueden unir *a través de* cada átomo portador de hidrógeno (intercambiado por hidrógeno):



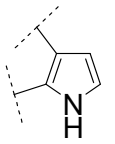
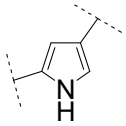
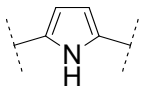
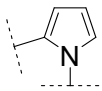
Preferentemente, los heteroarilos son monocíclicos de 5-6 miembros o bicíclicos de 9-10 miembros, cada uno con 1 a 4 heteroátomos seleccionados

independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

La definición anterior de **heteroarilo** también se aplica si el **heteroarilo** es parte de otro grupo (combinado) como, por ejemplo, en **heteroaril**amino, **heteroaril**oxi o **heteroaril**alquilo.

Si la valencia libre de un **heteroarilo** está saturada, se obtiene un **grupo heteroaromático**.

El término **heteroarileno** también se deriva del **heteroarilo** definido previamente. **Heteroarileno**, a diferencia de **heteroarilo,** es bivalente y requiere dos componentes de unión. Formalmente, la segunda valencia se obtiene al eliminar un átomo de hidrógeno de un **heteroarilo.** Los grupos correspondientes son, por ejemplo:

pirrolilo y  o  o  o  , *etc*.

La definición anterior de **heteroarileno** también se aplica si el **heteroarileno** es parte de otro grupo (combinado) como, por ejemplo, en HO-**heteroarileno**amino o H_2N-**heteroarileno**oxi.

Por **sustituido** se entiende que un átomo de hidrógeno que está unido directamente al átomo en consideración, se reemplaza por otro átomo u otro grupo de átomos (**sustituyente**). Según las condiciones de inicio (número de átomos de hidrógeno) puede tener lugar una mono o polisustitución en un átomo. La sustitución con un sustituyente particular solo es posible si las valencias permitidas del sustituyente y del átomo que se va a sustituir se corresponden entre sí y la sustitución conduce a un compuesto estable (es decir, a un compuesto que no se convierte espontáneamente, por ejemplo, mediante redisposición, ciclización o eliminación).

Los sustituyentes bivalentes, tales como =S, =NR, =NOR, =NNRR, =NN(R)C(O)NRR, $=N_2$ o similares, solo pueden ser sustituyentes en átomos de carbono, mientras que los sustituyentes bivalentes =O y =NR también pueden ser un sustituyente en azufre. Generalmente, la sustitución puede llevarse a cabo mediante un sustituyente bivalente solamente en los sistemas de anillo y requiere el reemplazo de dos átomos de hidrógeno geminal, es decir, átomos de hidrógeno que están unidos al mismo átomo de carbono que está saturado antes de la sustitución. Por lo tanto, la sustitución por un sustituyente bivalente solo es posible en el grupo -CH2- o átomos de azufre (grupo =O grupo =NR solamente, uno o dos grupos =O son posibles o, por ejemplo, un grupo =O y un grupo =NR, en donde cada grupo que reemplaza un par de electrones libres) de un sistema de anillo.

Isótopos: Debe entenderse que todas las divulgaciones de un átomo o compuesto de la invención incluyen todas las variaciones isotópicas adecuadas. En particular, una referencia al hidrógeno también incluye deuterio.

Estereoquímica/solvatos/hidratos: A menos que se indique específicamente, a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula química o nombre dado debe abarcar tautómeros y todos los isómeros estéreo, ópticos y geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z, etc.) y racematos de estos, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereómeros o mezclas de cualquiera de las formas anteriores donde existan tales isómeros y enantiómeros, así como sales, que incluyen las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos y solvatos de estos, tales como, por ejemplo, hidratos que incluyen solvatos e hidratos del compuesto libre o solvatos e hidratos de una sal del compuesto.

En general, se pueden obtener estereoisómeros sustancialmente puros de acuerdo con principios sintéticos conocidos por personas del oficio de nivel medio, por ejemplo, mediante la separación de las mezclas correspondientes, con el uso de materiales de inicio estereoquímicamente puros y/o mediante síntesis estereoselectiva. En la técnica se conoce la manera de preparar formas ópticamente activas, tal como por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales, por ejemplo a partir de materiales de inicio ópticamente activos y/o mediante el uso de reactivos quirales.

Los compuestos enantioméricamente puros de esta invención o los intermediarios se pueden preparar mediante síntesis asimétrica, por ejemplo, mediante la preparación y posterior separación de compuestos diastereoméricos apropiados o intermediarios que se pueden separar a través de métodos conocidos (por ejemplo, mediante separación cromatográfica o cristalización) y/o mediante el uso de reactivos quirales, tales como materiales de inicio quirales, catalizadores quirales o auxiliares quirales.

Además, las personas del oficio de nivel medio saben cómo preparar compuestos enantioméricamente puros a partir de las correspondientes mezclas racémicas, por ejemplo mediante separación cromatográfica de las correspondientes mezclas racémicas en fases estacionarias quirales, o a través de resolución de una mezcla racémica mediante el uso de un agente de resolución apropiado, por ejemplo, mediante la formación de la sal diastereomérica del compuesto racémico con ácidos o bases ópticamente activos, la posterior resolución de las sales y la liberación del

compuesto deseado de la sal, o mediante la derivatización de los correspondientes compuestos racémicos con reactivos auxiliares quirales ópticamente activos, la posterior separación de diastereómeros y la eliminación del grupo auxiliar quiral, o mediante resolución cinética de un racemato (por ejemplo, mediante resolución enzimática); mediante cristalización enantioselectiva a partir de un conglomerado de cristales enantiomorfos en condiciones adecuadas, o mediante cristalización (fraccionada) de un solvente adecuado en presencia de un auxiliar quiral ópticamente activo.

Sales: La expresión "**aceptable desde el punto de vista farmacéutico**" se emplea en la presente para referirse a los compuestos, los materiales, las composiciones y/o las formas de dosis que son, según el criterio médico aceptable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin causar toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, y proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en la presente, la expresión "**sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico**" se refiere a derivados de los compuestos divulgados, en donde el compuesto de origen se modifica mediante la elaboración de ácidos o sales básicas de este. Los ejemplos de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen, entre otros, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos, tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos; y similares.

Por ejemplo, tales sales incluyen sales de ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etansulfónico, ácido fumárico, ácido gentísico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido 4-metil-bencensulfónico, ácido fosfórico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido sulfúrico y ácido tartárico.

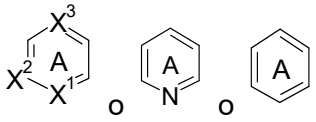
Se pueden formar otras sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico con cationes de amoníaco, L-arginina, calcio, 2,2'-iminobisetanol, L-lisina, magnesio, N-metil-D-glucamina, potasio, sodio y tris(hidroximetil)-aminometano.

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene una porción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar al hacer reaccionar la forma de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o ácido apropiado en agua o en un diluyente orgánico como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo,

o una mezcla de estos.

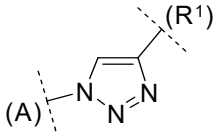
Las sales de otros ácidos distintos de los mencionados anteriormente que, por ejemplo, son útiles para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (por ejemplo, sales de trifluoroacetato), también comprenden una parte de la invención.

En una representación, tal como, por ejemplo,



la letra A tiene la función de una designación de anillo para que sea más fácil, por ejemplo, indicar la unión del anillo en cuestión a otros anillos.

Para grupos bivalentes en los que es fundamental determinar a qué grupos adyacentes se unen y con qué valencia, los agentes de unión correspondientes se indican entre paréntesis cuando sea necesaria la aclaración, como en las siguientes representaciones:



o (R^2) -C(=O)NH- o (R^2) -NHC(=O)-.

Si falta la aclaración, entonces el grupo bivalente se puede unir en ambas direcciones, es decir, por ejemplo, -C(=O)NH- también incluye -NHC(=O)- (y viceversa).

Los grupos o sustituyentes se seleccionan con frecuencia de una cantidad de grupos/sustituyentes alternativos con una designación de grupo correspondiente (por ejemplo, $\mathbf{R^a}$, $\mathbf{R^b}$, etc.). Si dicho grupo se utiliza repetidamente para definir un compuesto de acuerdo con la invención en diferentes partes de la molécula, cabe destacar que los diversos usos se deben considerar como totalmente independientes entre sí.

Por una **cantidad terapéuticamente eficaz** para los propósitos de esta invención se entiende una cantidad de sustancia que es capaz de obviar síntomas de enfermedad o de prevenir o aliviar estos síntomas, o que prolonga la supervivencia de un paciente tratado.

Lista de abreviaturas

Ac	acetilo
ACN	acetonitrilo
ac.	acuático, acuoso
ATP	trifosfato de adenosina
Bn	bencilo
Boc	ter-butiloxicarbonilo

Bu	butilo
c	concentración
CDI	1,1´-carbonildiimidazol
d	día(s)
TLC	cromatografía en capa fina
DCM	diclorometano
DIPEA	*N*-etil-*N*,*N*-diisopropilamina (base de Hünig)
DMAP	4-*N*,*N*-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1´-bis(difenilfosfino)ferroceno
equiv.	equivalente(s)
ESI	ionización por electropulverización
Et	etilo
Et_2O	dietiléter
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametiluronio
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
i	iso
conc.	concentrado
LC	cromatografía de líquidos
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
m-CPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
Me	metilo
MeOH	metanol
min	minuto(s)
MS	espectrometría de masas
NP	fase normal
n.d.	no disponible
PBS	solución salina amortiguada con fosfato
Ph	fenilo
Pr	propilo
Pi	piridina
rac	racémico
red.	reducción
Rf (R_f)	factor de retención
RP	fase inversa
rt	temperatura ambiente
s	segundo(s)
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
S_N	sustitución nucleofílica
tBu	ter-butilo
TEA	trietilamina
temp.	temperatura
ter	terciario
Tf	triflato
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

TLC	cromatografía en capa fina
$t_{Ret.}$	tiempo de retención (HPLC)
Ts	tosilato
UPLC	cromatografía de líquidos de ultrarresolución
UV	ultravioleta
p	peso

EJEMPLOS

Las características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de los siguientes ejemplos detallados que ilustran, a modo de ejemplo, los principios de la invención sin restringir su alcance:

Preparación de los compuestos de acuerdo con la invención

General

A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se llevan a cabo en aparatos que se pueden obtener en el comercio mediante el uso de métodos que se usan comúnmente en laboratorios químicos. Los materiales de inicio sensibles al aire y/o la humedad se almacenan bajo gas protector y las correspondientes reacciones y manipulaciones con estos se llevan a cabo bajo gas protector (nitrógeno o argón).

Si un compuesto debe representarse tanto por una fórmula estructural como por su nomenclatura, en caso de conflicto, la fórmula estructural es decisiva.

Las **reacciones de microondas** se llevan a cabo en un iniciador/reactor fabricado por Biotage o en un Explorer fabricado por CEM o en un Synthos 3000 o Monowave 3000 fabricado por Anton Paar en recipientes sellados (preferentemente 2, 5 o 20 ml), preferentemente con agitación.

Cromatografía

La **cromatografía en capa fina** se lleva a cabo en placas de gel de sílice 60 TLC ya preparadas sobre vidrio (con indicador de fluorescencia F-254) fabricadas por Merck.

La **cromatografía preparativa de alta presión (RP HPLC)** de los compuestos de ejemplo de acuerdo con la invención se lleva a cabo en sistemas Agilent o Gilson con columnas fabricadas por Waters (nombres: SunFire™ Prep C18, OBD™ 10 µm, 50 x 150 mm o SunFire™ Prep C18 OBD™ 5 µm, 30 x 50 mm o XBridge™ Prep C18, OBD™ 10 µm, 50 x 150 mm o XBridge™ Prep C18, OBD™ 5 µm, 30 x 150 mm o XBridge™ Prep C18, OBD™ 5 µm, 30 x 50 mm) y YMC (nombres: Actus-Triart Prep C18, 5 µm, 30 x 50 mm).

Se usan diferentes gradientes de H_2O/ACN para eluir los compuestos, mientras que para los sistemas Agilent se agrega 5 % de un modificador ácido (20 ml de

HCOOH por 1 l de H_2O/ACN (1/1)) al agua (condiciones ácidas). Para los sistemas Gilson, el agua se agrega a 0,1 % de HCOOH.

Para la cromatografía en condiciones básicas para los sistemas Agilent también se usan gradientes de H_2O/ACN, mientras que el agua se alcaliniza mediante la adición de 5 % de un modificador básico (50 g de NH_4HCO_3 + 50 ml de NH_3 (25 % en H_2O) a 1 l con H_2O). Para los sistemas Gilson, el agua se alcaliniza de la siguiente manera: Se reponen 5 ml de solución de NH_4HCO_3 (158 g en 1 l de H_2O) y 2 ml de NH_3 (28 % en H_2O) a 1 l con H_2O.

La **cromatografía de fluidos supercríticos (SFC)** de los intermediarios y los compuestos de ejemplo de acuerdo con la invención se lleva a cabo en un sistema JASCO SFC con las siguientes columnas: Chiralcel OJ (250 x 20 mm, 5 µm), Chiralpak AD (250 x 20 mm, 5 µm), Chiralpak AS (250 x 20 mm, 5 µm), Chiralpak IC (250 x 20 mm, 5 µm), Chiralpak IA (250 x 20 mm, 5 µm), Chiralcel OJ (250 x 20 mm, 5 µm), Chiralcel OD (250 x 20 mm, 5 µm), Phenomenex Lux C2 (250 x 20 mm, 5 µm).

La **HPLC analítica (control de reacción)** de compuestos intermedios y finales se lleva a cabo mediante el uso de columnas fabricadas por Waters (nombres: XBridge™ C18, 2,5 µm, 2,1 x 20 mm o XBridge™ C18, 2,5 µm, 2,1 x 30 mm o Aquity UPLC BEH C18, 1,7 µm, 2,1 x 50 mm) y YMC (nombres: Triart C18, 3,0 µm, 2,0 x 30 mm) y Phenomenex (nombres: Luna C18, 5,0 µm, 2,0 x 30 mm). El equipo analítico también está equipado con un detector de masas en cada caso.

Espectroscopía de masas HPLC/espectrometría UV

Los tiempos de retención/MS-ESI^+ para caracterizar los compuestos de ejemplo de acuerdo con la invención se producen mediante el uso de un aparato de HPLC-MS (cromatografía de líquidos de alta resolución con detector de masas). A los compuestos que eluyen en el pico de inyección se les da el tiempo de retención $t_{Ret.}$ = 0,00.

Método A

HPLC	sistema Agilent 1100
MS	serie 1200 LC/MSD(API-ES+/-3000V, Cuadrupolo, G6140)
Configuración de la señal MSD:	Barrido pos/neg 120 - 900 m/z
Señal de detección	315 nm (ancho de banda 170 nm, referencia desactivada)
Rango de espectro	230 – 400 nm
Ancho de pico	<0,01 min

Columna	Waters, XBridge C18, 2,5 µm, columna de 2,1 x 20 mm	
Temperatura de columna	60 °C	
Solvente	A: 20 mM ac. NH_4HCO_3/NH3, pH 9	
	B: ACN grado HPLC	
Flujo	1,00 ml/min	
Gradiente	0,00 – 1,50 min	de 10 % a 95 % de B
	1,50 – 2,00 min	95 % de B
	2,00 – 2,10 min	de 95 % a 10 % de B

Método B

HPLC	sistema Agilent 1260
MS	serie 1200 LC/MSD (MM-ES+APCI +/- 3000 V, Cuadrupolo, G6130)
Detección	UV: 254 nm (ancho de banda 8, referencia desactivada)
	UV: 230 nm (ancho de banda 8, referencia desactivada)
Rango de espectro UV: 190 – 400 nm; etapa: 4 nm	
MS: modo positivo y negativo	
Rango de masa	100 – 800 m/z
Columna	Waters; N.º de parte 186003389; XBridge BEH C18, 2,5 µm, 30 x 2,1 mm
Temperatura de columna	45 °C
Solvente	A: 5 mM de NH_4HCO_3/19 mM de NH_3 en H_2O; B: ACN (grado HPLC)
Flujo	1,40 ml/min
Gradiente	0,00 – 1,00 min: de 5 % de B a 100 % de B
	1,00 – 1,37 min: 100 % de B
	1,37 – 1,40 min: de 100 % de B a 5 % de B

Método C

HPLC	Agilent serie 1260
MS	Cuadrupolo Agilent LC/MSD
Detección	MS: modo positivo y negativo
Rango de masa	100 – 750 m/z
Columna	Waters X-Bridge BEH C18, 2,5 µm, 2,1 x 30 mm XP
Temperatura de columna	45 °C
Solvente	A: 20 mM de NH_4HCO_3/30 mM de NH_3 en H_2O; B: ACN (grado HPLC)

Flujo	1,40 ml/min
Gradiente	0,00 – 1,00 min: de 15 % de B a 95 % de B 1,00 – 1,30 min: 95 % de B

Método D

HPLC	sistema Agilent 1100/1200
MS	serie 1200 LC/MSD (MM-ES + APCI +/- 3000 V, Cuadrupolo, G6130B)
Configuración de la señal MSD	Barrido pos. 150 – 750
Señal de detección	UV 254 nm, 230 nm, 214 nm (ancho de banda 8, referencia desactivada)
Espectro	rango: 190 – 400 nm; corte: 4 nm
Ancho de pico	>0,0031 min (0,063 s de tiempo de respuesta, 80 Hz)
Columna	Waters, N.° de parte 186003389, XBridge BEH C18, columna de 2,5 µm, 2,1 x 30 mm)
Temperatura de columna	45 °C
Solvente	A: 5 mM de NH_4HCO_3/18 mM de NH_3 en H_2O (pH = 9,2) B: ACN (grado HPLC)
Flujo	1,4 ml/min
Gradiente	0,0 – 1,0 min de 15 % a 95 % de B 1,0 – 1,1 min 95 % de B Tiempo de detención: 1,3 min

Método E

HPLC	sistema Agilent 1100/1200
MS	serie 1200 LC/MSD (MM-ES + APCI +/- 3000 V, Cuadrupolo, G6130B)
Configuración de la señal MSD	Barrido pos/neg 150 - 750
Señal de detección	UV 254 nm, 230 nm, 214 nm (ancho de banda 8, referencia desactivada)
Espectro	rango: 190 – 400 nm; corte: 4 nm
Ancho de pico	>0,0031 min (0,063 s de tiempo de respuesta, 80 Hz)
Columna	Waters, N.° de parte 186003389, XBridge BEH C18, columna de 2,5 µm, 2,1 x 30 mm)
Temperatura de columna	45 °C
Solvente	A: 5 mM de NH_4HCO_3/18 mM de NH_3 en H_2O (pH = 9,2) B: ACN (grado HPLC)

Flujo	1,4 ml/min
Gradiente	0,0 – 1,0 min de 15 % a 95 % de B
	1,0 – 1,1 min 95 % de B
	Tiempo de detención: 1,3 min

Método F

HPLC	sistema Agilent 1100/1200
MS	Serie 1200 LC/MSD (API-ES +/- 3000/3500 V, Cuadrupol, G6140A)
Configuración de la señal MSD	Barrido pos/neg 150 - 750
Señal de detección	UV 254 nm, 230 nm, 214 nm (ancho de banda 10, referencia desactivada)
Espectro	rango: 190 – 400 nm; corte: 4 nm
Ancho de pico	>0,0031 min (0,063 s de tiempo de respuesta, 80 Hz)
Columna	YMC; N.º de parte TA12S03-0302WT; Triart C18, 3 µm, 12 nm; columna de 30 x 2,0 mm
Temperatura de columna	45 °C
Solvente	A: H2O + 0,11 % de ácido fórmico
	B: ACN + 0,1 % de ácido fórmico (grado de HPLC)
Flujo	1,4 ml/min
Gradiente	0,0 – 1,0 min de 15 % a 95 % de B
	1,0 – 1,1 min 95 % de B
Tiempo de detención:	1,23 min

Método G

UPLC-MS:	Waters Acquity-UPLC-SQ Detector-2
Configuración de la señal MSD	Barrido pos. y neg. 100 – 1500,
	Voltaje de origen: Vol. capilar (kV) - 3,50, Cono (V): 50
	Temperatura de origen: Temp. de disolución (°C): 350
	Flujo de gas de origen: Disolución (l/h): 750, Cono (l/h): 50
Señal de detección	matriz de diodos
Espectro	rango: 200 – 400 nm; resolución: 1,2 nm
Velocidad de muestreo	10 puntos/s
Columna:	AQUITY UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1 x 50 mm
Temperatura de columna	35 °C
Solvente	A: 0,07 % de ácido fórmico en ACN

	B: 0,07 % de ácido fórmico en agua	
Flujo	0,6 ml/min	
Gradiente	0,0 - 0,30 min	97 % de B
	0,30 – 2,20 min	de 97 % a 2 % de B
	2,20 – 3,30 min	2 % de B
	3,30 – 4,50 min	de 2 % a 97 % de B
	4,50 – 4,51 min	97 % de B

Método H

UPLC-MS	Waters Acquity-administrador de solvente binario-UPLC-SQ Detector-2
Configuración de la señal MSD	Barrido pos. y neg. 100 – 1500, Voltaje de origen: Vol. capilar (kV) - 3,50, Cono (V): 50 Temperatura de origen: Temp. de disolución (°C): 350 Flujo de gas de origen: Disolución (l/h): 750, Cono (l/h): 50
Señal de detección	matriz de diodos
Espectro	rango: 200 – 400 nm; resolución: 1,2 nm
Velocidad de muestreo	10 puntos/s
Columna:	AQUITY UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1 x 50 mm
Temperatura de columna	35 °C
Solvente	A: 0,07 % de ácido fórmico en ACN
	B: 0,07 % de ácido fórmico en agua
Flujo	0,6 ml/min

Gradiente	0,0 - 0,40 min	97 % de B
	0,40 – 2,50 min	de 97 % a 2 % de B
	2,50 – 3,40 min	2 % de B
	3,40 – 3,50 min	de 2 % a 97 % de B
	3,50 – 4,0 min	97 % de B

Método I

LC-MS	Waters Arc-HPLC-SQ Detector-2
Configuración de la señal MSD	Barrido por ESI pos. y neg. Voltaje del capilar 350 kV, voltaje de cono 30 V, gas de disolución 750 l/h, temp. de disolución 350 °C
Columna	X-Bridge C18, 4,6 x 75 mm, 3,5 µ

Temperatura de columna 35 °C

Solvente A: 10 mM de acetato de amonio en agua
B: ACN

Flujo 1,0 ml/min

Gradiente 0,0 - 0,75 min 5 % de B
0,75 – 1,50 min de 5 % a 40 % de B
1,50 – 5,0 min de 40 % a 98 % de B
5,0 – 7,0 min 98 % de B

Método J

LC-MS: Waters Acquity-UPLC-SQ Detector-2

Configuración de la señal MSD Barrido por ESI pos. y neg.
Voltaje del capilar 350 kV, voltaje de cono 50 V, gas de disolución
750 l/h, temp. de disolución 350 °C

Columna Waters Acquity-UPLC-SQ Detector-2

Temperatura de columna 35 °C

Solvente A: 0,05 % de TFA en ACN
B: 0,05 % de TFA en agua

Flujo 0,6 ml/min

Gradiente 0,0 - 0,3 min 97 % de B
0,3 – 2,2 min de 97 % a 2 % de B
2,2 – 3,3 min 2 % de B

Método K

LC-MS Waters Arc-HPLC-SQ Detector-2

Configuración de la señal MSD Barrido por ESI pos. y neg.
Voltaje del capilar 3,50 kV, voltaje de cono 30 V, gas de disolución
750 l/h, temp. de disolución 350 °C

Columna X-Bridge C18, 4,6 x 50 mm, 3,5 µ

Temperatura de columna 35 °C

Solvente A: 10 mM de acetato de amonio en agua
B: ACN

Flujo 2,0 ml/min

Gradiente 0,0 - 0,2 min 10 % de B
0,2 – 2,50 min de 10 % a 75 % de B

2,50 – 3,0 min	de 75 % a 100 % de B
3,0 – 4,8 min	100 % de B

Método L

HPLC	Agilent serie 1260
MS	Cuadrupolo Agilent LC/MSD
Detección	MS: modo positivo y negativo
Rango de masa	550 – 1200 m/z
Columna	Waters X-Bridge BEH C18, 2,5 µm, 2,1 x 30 mm XP
Temperatura de columna	45 °C
Solvente	A: 20 mM de NH_4HCO_3/30 mM de NH_3 en H_2O; B: ACN (grado HPLC)
Flujo	1,40 ml/min
Gradiente	0,00 – 1,50 min: de 50 % de B a 95 % de B
	1,50 – 2,00 min: 95 % de B

Método M

HPLC	Agilent serie 1260
MS	Cuadrupolo Agilent LC/MSD
Detección	MS: modo positivo y negativo
Rango de masa	550 – 1200 m/z
Columna	Waters X-Bridge BEH C18, 2,5 µm, 2,1 x 30 mm XP
Temperatura de columna	45 °C
Solvente	A: 20 mM de NH_4HCO_3/30 mM de NH_3 en H_2O; B: ACN (grado HPLC)
Flujo	1,40 ml/min
Gradiente	0,00 – 1,00 min: de 50 % de B a 95 % de B
	1,00 – 1,30 min: 95 % de B

Método N

HPLC	Agilent serie 1260
MS	Cuadrupolo Agilent LC/MSD
Detección	MS: modo positivo y negativo
Rango de masa	100 – 750 m/z
Columna	YMC-Triart C18, 3 µm, 12 nm, 2,0 x 30 mm
Temperatura de columna:	45 °C
Solvente	A: H2O+0,11 % de ácido fórmico; B: ACN (grado de HPLC)+0,1 % de ácido fórmico

Flujo:	1,40 ml/min
Gradiente:	0,00 – 1,00 min: de 15 % de B a 95 % de B
	1,00 – 1,30 min: 95 % de B

Método O

HPLC	Waters - Alliance 2996
Señal de detección	detector de PDA
Espectro	rango: 200 – 400 nm; resolución: 1,2 nm
Velocidad de muestreo	1 punto/s
Parámetros de ELSD	presión de gas: 50 PSI, temp. del tubo de desvío: 50 °C, ganancia: 500
Columna:	Atlantis T3 (4,6 x 250 mm), 5,0 µm
Temperatura de columna	ambiente
Solvente	A: 10 mM de acetato de amonio
	B: ACN
Flujo	0,7 ml/min

Gradiente		
	0,0 - 1,20 min	2 % de B
	1,2 – 10,0 min	de 2 % a 98 % de B
	10,0 – 12,0 min	98 % de B
	12,0 – 14,0 min	de 97 % a 2 % de B
	14,0 – 16,0 min	2 % de B

Método P

UPLC-MS:	Waters Acquity-UPLC-SQ Detector-2
Configuración de la señal MSD	Barrido positivo y negativo 100 – 1500, Voltaje de origen: Voltaje del capilar (kV)- 3,50, cono (V): 50 Temperatura de origen: Temp. de disolución (°C): 350 Flujo de gas de origen: Disolución (l/h): 650
Señal de detección	matriz de diodos
Espectro	rango: 200 – 400 nm; resolución: 1,2 nm
Velocidad de muestreo	10 puntos/s
Parámetros de ELSD:	GAS: 2,0 de SLM, temp. del nebulizador: 40 °C, temp. de evaporación: 45 °C
Columna:	AQUITY UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1 x 50 mm
Temperatura de columna	50 °C
Solvente	A: 0,05 % de ácido fórmico en agua

	B: 0,05 % de ácido fórmico en ACN	
Flujo	0,6 ml/min	
Gradiente	0,0 – 2,20 min	de 3 % a 98 % de B
	2,20 – 3,20 min	98 % de B
	3,20 – 3,50 min	de 98 % a 3 % de B
	3,50 – 4,20 min	2 % de B

Método Q

HPLC-MS	Waters Arc-HPLC con detector 2998PDA y Detector-2 de SQ
Configuración de la señal MSD	Barrido pos. y neg. 100 – 1500, Voltaje de origen: Vol. capilar (kV) - 3,50, Cono (V): 30 Temperatura de origen: Temp. de disolución (°C): 350 Flujo de gas de origen: Disolución (l/h): 750
Señal de detección	detector de PDA
Espectro	rango: 200 – 400 nm; resolución: 1,2 nm
Velocidad de muestreo	10 puntos/s
Columna	X-Bridge C18, 4,6 x 50 mm, 3,5 µm
Temperatura de columna	35 °C
Solvente	A: 10 mM de acetato de amonio en agua
	B: ACN
Flujo	1,0 ml/min
Gradiente	0,0 - 0,75 min 5 % de B
	0,75 – 1,50 min de 5 % a 40 % de B
	1,50 – 5,0 min de 40 % a 98 % de B
	5,0 – 7,0 min 98 % de B
	7,0 – 9,0 min de 98 % a 5 % de B
	9,0 – 10,01 min 5 % de B

Método R

HPLC	sistema Agilent 1200
Columna	Chiralpak IE, 5,0 µm, columna de 2,1 x 150 mm
Temperatura de columna	40 °C
Solvente	EtOH/heptano 1:1 + 0,1 % de dietilamina (isocrática)
Flujo	0,60 ml/min

GCMS

Método U

GC	sistema GC de Agilent Technologies-7890B con automuestrador 7693 y MSD 5977A
Temperatura de inyección	230 °C
Flujo de columna	2,0 ml/min
Retardo de solvente	1,5 min
Relación de división	10:01
Programa de temperatura de horno de columna	100 °C/1 min, 20 °C/min/310 °/5 min
Tiempo total de ejecución	16 min
Temperatura de interfaz	150 °C
Temperatura de fuente de iones	230 °C
Gas	He
Columna y dimensión de columna	ZB-5MS (30 m x 0,32 mm; 1 µm)
Rango de barrido de MSD	50-900

Método V

GC	sistema GC de Agilent Technologies-7890B con automuestrador 7693 y MSD 5977A
Temperatura de inyección	230 °C
Flujo de columna	2,0 ml/min
Retardo de solvente	1,5 min
Relación de división	10:01
Programa de temperatura de horno de columna	40 °C/2 min, 15 °C/min/200 °C/1 min, 25 °C/min/310 °C/0 min,
Tiempo total de ejecución	18 min
Temperatura de interfaz	150 °C
Temperatura de fuente de iones	230 °C
Gas	He
Columna y dimensión de columna	ZB-5MS (30 m x 0,32 mm; 1 µm)
Rango de barrido de MSD	50-900

Método W

GC	sistema GC de Agilent Technologies-7890B con automuestrador 7693 y MSD 5977A
Temperatura de inyección	230 °C
Flujo de columna	2,0 ml/min

Retardo de solvente	1,5 min
Relación de división	10:01
Programa de temperatura de horno de columna	60 °C/3 min, 20 °C/min/310 °C/2 min
Tiempo total de ejecución	18 min
Temperatura de interfaz	150 °C
Temperatura de fuente de iones	230 °C
Gas	He
Columna y dimensión de columna	ZB-5MS (30 m x 0,32 mm; 1 µm)

Método SFC-1

Fabricante	Waters UPC^2-MS
Soft	Empower3
MS	QDa
Columna	CHIRALCEL OX-3 (4,6*150 mm) 3 µm
Solvente A	CO2
Solvente B	ACN
Flujo total	3 g/min
% de cosolvente	15
ABPR	1500 psi
Temp. de columna	30 °C
Rango de PDA	de 200 nm a 400 nm
Resolución	1,2 nm
Parámetros de MS	-
Rango de barrido de MS de QDa	de 100 Da a 1000 Da
	Voltaje de cono
Barrido positivo	20 V
Barrido negativo	15 V

Método SFC-2

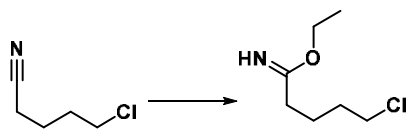
Fabricante	Waters UPC^2-MS
Soft	Empower3
MS	QDa
Columna	(R,R) WHELK-01 (4,6 x 150 mm), 3,5 µm
Solvente A	CO2
Solvent B	0,5 % de isopropilamina en isopropanol
Flujo total	3 g/min

% de cosolvente	40
ABPR	1500 psi
Temp. de columna	30 °C
Rango de PDA	de 200 nm a 400 nm
Resolución	1,2 nm
Parámetros de MS	-
Rango de barrido de MS de QDa	de 100 Da a 1000 Da
	Voltaje de cono
Barrido positivo	20 V
Barrido negativo	15 V

Los compuestos de acuerdo con la invención y los intermediarios se preparan a través de los métodos de síntesis que se describen a continuación en la presente en los que los sustituyentes de las fórmulas generales tienen los significados dados anteriormente. Estos métodos pretenden ser una ilustración de la invención, sin restringir su objeto y el alcance de los compuestos reivindicados para estos ejemplos. Cuando no se describe la preparación de los compuestos de inicio, se pueden obtener en el comercio o su síntesis se describe en la técnica anterior o se pueden preparar de manera análoga a los compuestos o métodos conocidos en el estado de la técnica descritos en la presente, es decir, está dentro de las habilidades de un químico orgánico sintetizar estos compuestos. Las sustancias descritas en la bibliografía se pueden preparar de acuerdo con los métodos de síntesis publicados. Si una estructura química a continuación se describe sin una configuración exacta de un centro estéreo, por ejemplo, de un átomo de carbono asimétricamente sustituido, entonces ambas configuraciones se deben considerar incluidas y divulgadas en dicha representación. La representación de un centro estéreo en forma racémica siempre se considerará que incluye y divulga enantiómeros (si no existe otro centro estéreo definido) o cualquier otro potencial diastereómero y enantiómero (si existen centros estéreo adicionales, definidos o no definidos).

Síntesis de intermediarios de espirocetona A

Procedimiento experimental para la síntesis de **A-2a**

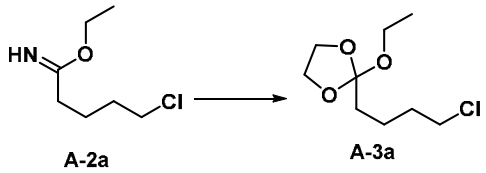


A-1a A-2a

A una suspensión de 5-cloropentanonitrilo (22,9 g, 195 mmol, 1,00 equiv.) en

EtOH (136 ml) se agrega cloruro de acetilo (111 ml, 1,56 mol, 8,00 equiv.) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se calienta hasta rt y se agita durante 12 h. La mezcla se concentra a presión reducida y se lava con Et_2O, y el producto crudo **A-2a** se usa como sal de HCl directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (método de HPLC: A; t_{ret} = 1,03 min; $[M+H]^+$ = 164).

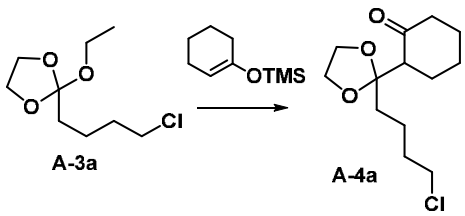
Procedimiento experimental para la síntesis de **A-3a**



A-2a A-3a

El **A-2a** crudo (sal de HCl) (28,0 g, 140 mmol, 1,00 equiv.) y etilenglicol (7,38 g, 119 mmol, 0,90 equiv.) se disuelven en DCM (300 ml) y se agitan a rt durante 6 d. La suspensión resultante se concentra a presión reducida, se diluye con Et_2O (200 ml) y se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida, se absorbe en DCM (200 ml) y se trata con una solución de KOH (2 M en agua, 150 ml). La mezcla se agita a rt durante la noche y las fases se mantienen intactas. Las fases se separan, la fase de agua se extrae con DCM (2x) y las fases orgánicas combinadas se secan en sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. El ortoéster crudo **A-3a** se usa para la siguiente etapa sin purificación adicional (método de HPLC: A; t_{ret} = 1,37 min; $[M+H]^+$ = 163).

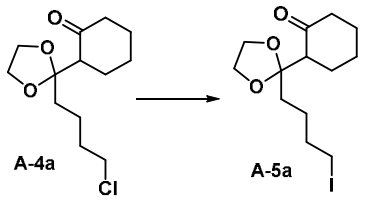
Procedimiento experimental para la síntesis de **A-4a**



A-3a A-4a

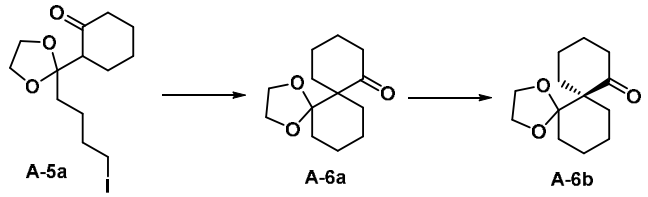
El **A-3a** crudo (22,3 g, 107 mmol, 1,00 equiv.), 1-ciclohexeniloxitrimetilsilano (16,4 ml, 82,3 mmol, 0,80 equiv.) y cloruro de zinc (10,2 g, 74,8 mmol, 0,70 equiv.) se disuelven en DCM (120 ml) y se agitan a rt durante 5 h. La mezcla de reacción se trata mediante la adición de una solución de bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se separa, se seca en sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de NP para obtener el compuesto **A-4a** deseado (método de HPLC: A; t_{ret} = 1,25 min; $[M+H]^+$ = 283).

Procedimiento experimental para la síntesis de **A-5a**



El **A-4a** (14,9 g, 57,1 mmol, 1,00 equiv.) y yoduro de sodio (25,9 g, 171 mmol, 3,00 equiv.) se disuelven en acetona (120 ml) y se agitan a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida, se diluye con DCM y se lava con una solución de tiosulfato de sodio saturado. La fase orgánica se separa, se seca en sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto crudo **A-5a** se usa para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento experimental para la síntesis de **A-6b**



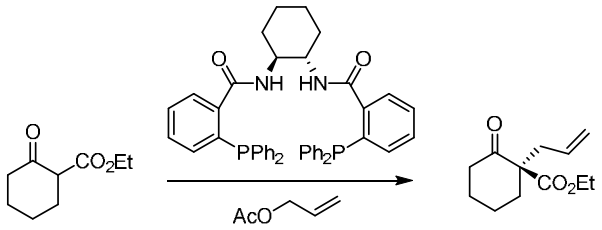
A-5a (30,0 g, 85,0 mmol, 1,00 equiv.) se disuelve en THF. La mezcla se trata con ter-butóxido de potasio (28,7 g, 256 mmol, 3,0 equiv.) a 0 °C y se agita a rt durante la noche. La mezcla de reacción se inactiva mediante la adición de agua (2 ml) y se diluye mediante la adición de Et_2O y solución de hidrogenocarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se separa, se seca en sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de NP para obtener el compuesto **A-6a** (racémico) (método de HPLC: A; t_{ret} = 1,17 min; $[M+H]^+$ = 225).

La secuencia de reacción **A-1a** → **A-6a** se basa en Marko *et al.*, THL **2003**, *44*, 3333-3336 y Maulide *et al.*, Eur. J. Org. Chem. **2004**, *19*:3962-3967.

El enantiómero **A-6b** se puede obtener después de la separación quiral a través de SFC (mediante el uso de una columna Lux Cellulose-4 (250 x 30 mm, 5 µm), temperatura de columna 30 °C, 90 % de CO_2, 10 % de ACN como cosolvente) con enantiómero **A-6b** (método de HPLC: A; t_{ret} = 1,17 min; $[M+H]^+$ = 225/método de SFC: SFC-1; t_{ret} = 2,99 min) y se eluye como el 2.º pico después del otro enantiómero.

Procedimiento alternativo para la síntesis de **A-6b**

Etapa 1



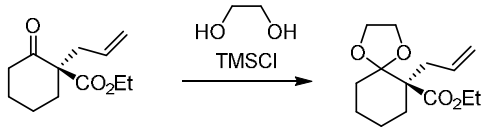
A-7a A-8a

Se carga un reactor seco y limpio con tolueno (234 l) en nitrógeno (nota: 2,5 V de tolueno en total para esta reacción). Se agrega agua (1,56 kg, 85,5 mol, se mantiene H_2O: Pd = 160:1) seguida del enjuague de la línea de carga con 1,1,3,3-tetrametilguanidina (175,5 kg, 1527,6 mol, 2,0 equiv.) en nitrógeno y luego tolueno (13 l). Se agrega **A-7a** (130,0 kg, 763,8 mol) en nitrógeno seguido de enjuague con tolueno (13 l). Se agrega acetato de alilo (98,8 kg, 992,9 mol, 1,3 equiv.) en nitrógeno y se enjuaga con tolueno (13 l). Con agitación, la mezcla se enfría hasta 10 °C en 0,5 h El lote se desgasifica al rociar la solución con nitrógeno durante ~30 min. Se agrega ligando de Trost (S,S)-DACH-Ph (0,429 kg, 0,619 mol, 0,081 % molar) en tolueno desgasificado (13 l) (nota: mantener Pd: ligando = 1: 1,15) seguido de enjuague con tolueno desgasificado (13 l). Se agrega dímero de cloruro de alilpaladio (II) (97,5 g, 267 mol, 0,035 % molar) en tolueno desgasificado (13 l) seguido de enjuague con tolueno desgasificado (13 l). El lote se mantiene a 10-15 °C al menos durante 8 h. Luego de que se completa la reacción mediante HPLC, se agrega una solución de N-acetil-L-cisteína (3,9 kg, 22,9 mol, 0,03 equiv.) en agua (260 l) por debajo de 25 °C. La solución resultante se calienta hasta 20-25 °C y se mantiene a 20-25 °C al menos durante 1 h. Luego de que se corta la fase para descartar la capa acuosa del fondo, se agrega 10 % en peso de solución de NH_4Cl acuoso (260 l). Luego de que se agita la mezcla durante 10 min, la capa acuosa del fondo se drena. La fase orgánica además se lava con agua (130 l). La capa orgánica se filtra a través de una almohadilla muy corta de Celite y el reactor y el lecho de Celite se enjuagan con tolueno (65 l). El filtrado se carga en un reactor limpio y, luego, se destila tolueno al vacío a 40-50 °C. El producto crudo se usa directamente para la siguiente etapa o el producto se drena en un contenedor con la ayuda de una cantidad mínima de tolueno (65 l) y se almacena a 20-23 °C. En general, se obtienen 150 kg de **A-8a** como un aceite amarillo claro en 96 % de rendimiento con una relación enantiomérica de ≥90:10.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5,75 (ddt, J = 14,8, 9,4, 7,5 Hz, 1H), 5,06-5,00 (m, 2H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,61 (dd, J = 13,9, 7,1 Hz, 1H), 2,51-2,43 (m, 3H), 2,33 (dd, J = 13,9, 7,9 Hz, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,78-1,60 (m, 3H), 1,50-1,42 (m, 1H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H). 13C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 207,7, 171,6, 133,5, 118,4, 61,3, 61,0,

41,3, 39,4, 35,9, 27,7, 22,6, 14,3. ESI-MS: m/z 211 $[M+H]^+$.

Etapa 2

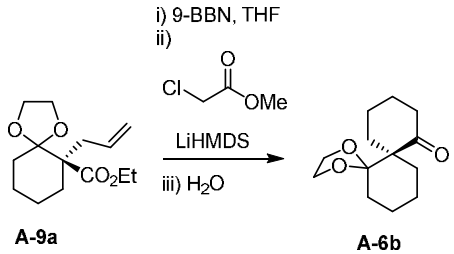


A-8a **A-9a**

Al reactor que contiene **A-8a** (150 kg, 713,4 mol) de la etapa 1 (menos de 1 V de tolueno, si se usa) se agrega etilenglicol (600 l) para obtener una mezcla bifásica amarilla. Después de que la mezcla se enfría hasta 10-15 °C, se agrega TMSCl (193,5 kg, 1783,5 mol, 2,5 equiv.) durante no menos de 15 min, en una relación para mantener la temperatura interna entre 20-30 °C (se obtiene una mezcla bifásica naranja). Se necesita agitación suficiente para lograr la mezcla. Luego, el lote se mantiene a 20-25 °C durante 2 h, se detiene la agitación y se mantiene durante al menos 15 min a 20-25 °C. El lote se enfría hasta 0-5 °C y se agrega NaOH (96 kg, 1854,8 mol, 2,6 equiv.) en agua (600 l) en una relación para mantener la temperatura interna por debajo de 20 °C (se obtiene una mezcla bifásica turbia amarilla clara). Se agrega tolueno (300 l) y luego el lote se agita durante 10 min. Después, la fase se corta para drenar la capa acuosa del fondo (nota: algunos precipitados se pueden formar en una interfase) y la capa orgánica se lava con agua (300 l) dos veces. La fase orgánica se filtra a través de una almohadilla corta de Celite para eliminar los sólidos/la interfase insolubles. La solución orgánica se carga en un reactor limpio y seco y, luego, el solvente se destila a 40-50 °C hasta alcanzar un volumen mínimo agitable. El producto crudo **A-9a** (189 kg, 95,2 % en peso, 100 % de rendimiento) se drena a un recipiente con la ayuda de una cantidad mínima de tolueno.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5,65 (ddt, J = 14,7, 8,1, 6,6 Hz, 1H), 5,07-4,98 (m, 2H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,97-3,88 (m, 4H), 2,81 (dd, J = 13,9, 6,6 Hz, 1H), 2,35 (dd, J = 13,9, 8,1 Hz, 1H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,75-1,35 (m, 7H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H). 13C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 173,7, 134,3, 117,6, 110,9, 65,0, 64,7, 60,5, 54,6, 36,2, 32,3, 30,3, 23,3, 20,9, 14,4. ESI-MS: m/z 255 $[M+H]^+$.

Etapa 3



A-9a **A-6b**

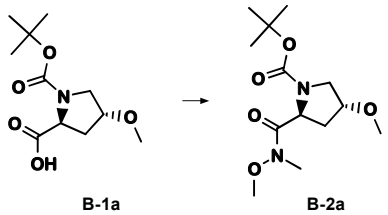
A un reactor seco y limpio se agrega 9-BBN (688,5 kg, 401 mol, 1,2 equiv.) en nitrógeno. La solución se enfría hasta 0-5 °C para obtener una suspensión. Se agrega **A-9a** (85,0 kg, 334,2 mol) de la etapa 2 a 0-5 °C y se enjuaga con THF (40 l). La mezcla se calienta hasta 20-23 °C en 1 h y se mantiene a 20-23 °C durante no menos de 1 h. Después de que la mezcla se enfría hasta -45 a -40 °C, se agrega cloroacetato de metilo (69,6 kg, 1,3 equiv.) en una porción seguido de la adición por goteo de LiHMDS (909,5 kg, 1102,9 mol) mientras se mantiene la temperatura por debajo de -35 °C. El lote luego se calienta hasta 20-23 °C en 1 h y luego se mantiene a 20-23 °C al menos durante 18 h. Se eliminan ~12-13 V de solvente mediante destilación al vacío con calentamiento (35 °C). Se agrega EtOH (255 kg) seguido de una solución de NaOH (13,4 kg) en H_2O (212,5 l). La mezcla se calienta a reflujo (a 66-70 °C) durante al menos 14 h.

Después de que se eliminan ~5-6 V de solvente mediante destilación a reflujo, el lote se enfría hasta 20-25 °C y luego se filtra a través de una almohadilla corta de Celite para eliminar el material insoluble y se enjuaga con heptano (160 l). Los ~5-6 V de solvente (o la mayoría del THF residual y etanol) se destilan al vacío a 40-50 °C. El lote se enfría hasta 20-25 °C. Luego, se agrega agua (255 l) y el producto crudo se extrae dos veces con heptano (2364,8 kg). Las capas de heptano combinadas se lavan una vez con agua (85 l). Después de la eliminación del solvente mediante destilación al vacío a 40-50 °C, el producto crudo (52,7 kg, 87,5 % en peso) se obtiene como un aceite amarillo en 52,6 % de rendimiento de ensayo. El producto crudo **A-6b** se usa directamente para la siguiente etapa.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4,01-3,82 (m, 4H), 2,50-2,44 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 1H), 2,28-2,22 (m, 1H), 2,11-2,05 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,81-1,58 (m, 6H), 1,54-1,43 (m, 3H), 1,27-1,18 (m, 1H). ESI-MS: m/z 225 $[M+H]^+$.

Síntesis de intermediarios B de alcohol, pirazol y tosilato

Procedimiento experimental para la síntesis de **B-2a**

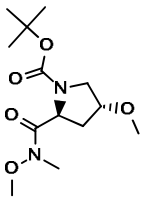
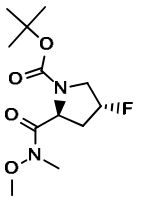
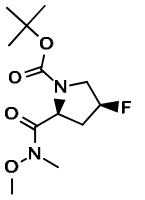
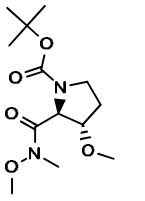


B-1a (4,92 g, 19,1 mmol, 1,00 equiv.), N,N'-carbonildiimidazol (5,14 g, 28,6 mmol, 1,50 equiv.) y tamices moleculares (3A, 500 mg) se disuelven en DCM (29,5 ml) y se agitan durante 40 min a rt. Después de completar la activación, se agrega

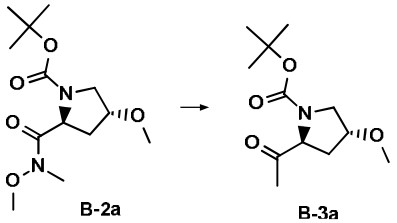
clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,79 g, 28,6 mmol, 1,50 equiv.) y la reacción se agita nuevamente durante 2 h a rt. Después de la conversión completa, se agrega agua (100 ml) y DCM (150 ml) y las fases se separan, la fase de agua se extrae con DCM (2x). La fase orgánica combinada se lava con salmuera y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de NP para obtener el producto **B-2a**.

Los siguientes intermediarios **B-2** (Tabla 1) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 1

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-2a		0,43	189 ($[M+H\text{-}Boc]^+$)	C
B-2b		0,47	177 ($[M+H\text{-}Boc]^+$)	C
B-2c		1,47	177 ($[M+H\text{-}Boc]^+$)	H
B-2d		0,44	189 ($[M+H\text{-}Boc]^+$)	C

Procedimiento experimental para la síntesis de **B-3a**

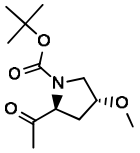
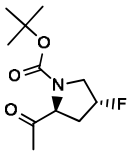
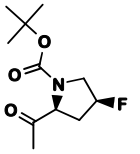
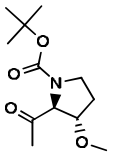


B-2a (4,88 g, 16,9 mmol; 1,00 equiv.) se disuelve en THF (15 ml) en una atmósfera de argón y se enfría hasta -10 °C. Se agrega bromo(metil)magnesio (3,4 M

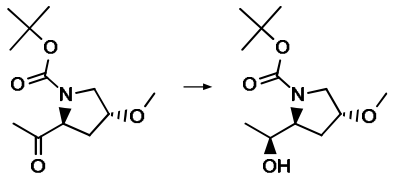
en MeTHF, 6,46 ml, 22,0 mmol, 1,3 equiv.) y se agita durante 1 h a -10 °C. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se enfría hasta -20 °C y se inactiva mediante la adición de salmuera. La mezcla resultante se extrae con DCM (3x). La fase orgánica combinada se concentra a presión reducida para obtener **B-3a**.

Los siguientes intermediarios **B-3** (Tabla 2) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 2

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-3a		0,97	144 ([M+H-Boc]$^+$)	A
B-3b		0,50	132 ([M+H-Boc]$^+$)	C
B-3c		1,56	132 ([M+H-Boc]$^+$)	H
B-3d		0,48	144 ([M+H-Boc]$^+$)	C

Procedimiento experimental para la síntesis de **B-4a**

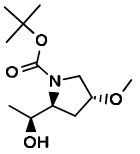
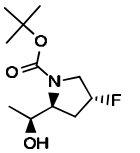
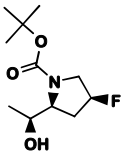
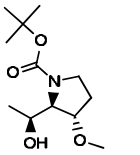


(R)-metil oxazaborolidina (0,99 g, 3,3 mmol, 0,20 equiv.) se disuelve en THF (2 ml) en una atmósfera de argón y se enfría hasta -5 °C. Se agrega un complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1,0 M, 22 ml, 22,0 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla se agita durante 30 min a rt. La mezcla se enfría hasta -5 °C y se agrega **B-3a** (4,1 g, 17 mmol, 1 equiv.) lentamente por goteo. La reacción se agita a rt durante 1 h. Después de la conversión completa del material de inicio, la reacción se enfría hasta -10 °C y se inactiva mediante la adición de MeOH. La mezcla se concentra a presión reducida. El

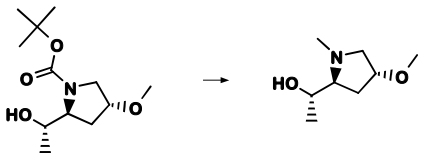
residuo se disuelve en agua (150 ml) y ácido fórmico (0,5 ml) y se extrae con DCM (3x). La fase orgánica combinada se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de NP para obtener el producto **B-4a**.

Los siguientes intermediarios **B-4** (Tabla 3) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 3

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-4a		0,44	190 ([M+H-tBu]$^+$)	C
B-4b		0,46	178 ([M+H-tBu]$^+$)	C
B-4c		1,96	178 ([M+H-tBu]$^+$)	H
B-4d		0,44	190 ([M+H-tBu]$^+$)	C

Procedimiento experimental para la síntesis de **B-5a**



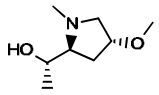
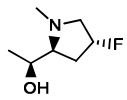
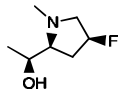
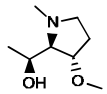
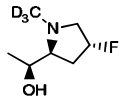
B-4a B-5a

B-4a (306 mg, 12,5 mmol, 1,00 equiv.) se disuelve en THF (30,6 ml) en una atmósfera de argón. Se agrega lentamente hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 24,9 ml, 25,0 mmol, 2,00 equiv.). La reacción se agita a 60 °C durante 1 h. Después de la conversión completa, la reacción se enfría hasta rt, se agrega solución de sal de Rochelle y KOH y se agita durante 1 h. La suspensión existente se extrae con DCM (3x) y la fase orgánica combinada se concentra a presión reducida para obtener **B-5a**.

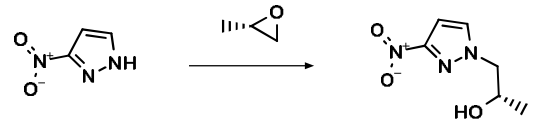
Los siguientes intermediarios **B-5** (Tabla 4) están disponibles de una manera análoga. Los intermediarios deuterados **B-5** se obtienen de manera análoga, pero el

hidruro de litio y aluminio se intercambia por deuteruro de litio y aluminio. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 4

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-5a		0,92	160	A
B-5b		0,92	148	A
B-5c		0,24	148	H
B-5d		0,07	160	C
B-5e		5,34	149	V

Procedimiento experimental para la síntesis de **B-7a**

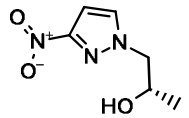


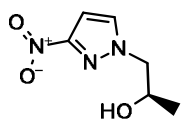
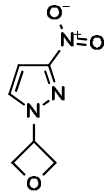
B-6a B-7a

B-6a (502 mg, 4,22 mmol, 1,00 equiv.) se disuelve en ACN (6 ml) y se agregan carbonato de cesio (2,04 g, 6,24 mmol, 1,49 equiv.) y (2*S*)-2-metiloxirano (420 µl, 5,93 mmol, 1,41 equiv.). La reacción se agita durante 18 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se filtra, se lava con ACN y el filtrado se concentra a presión reducida. La mezcla se purifica mediante cromatografía de RP, lo que produce **B-7a**.

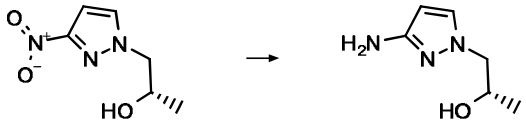
Los intermediarios **B-7** (Tabla 5) están disponibles de una manera análoga mediante el uso del correspondiente epóxido o haluro de alquilo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 5

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-7a		0,14	172	C

B-7b		0,15	172	C
B-7c		0,31	170	C

Procedimiento experimental para la síntesis de **B-8a**

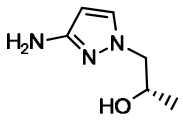
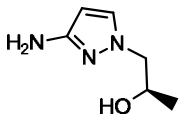
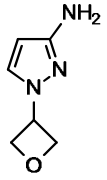


B-7a **B-8a**

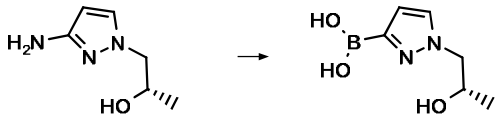
B-7a (545 mg, 3,18 mmol, 1,00 equiv.) se disuelve en EtOH (40 ml) y se agrega paladio (10 % en carbono, 40,0 mg, 0,04 mmol, 0,01 equiv.). La reacción se agita en una atmósfera de hidrógeno (3 bar) durante 4 h a rt. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se filtra, se lava con EtOH y se concentra a presión reducida para obtener **B-8a**, que se utiliza para la siguiente etapa sin purificación.

Los intermediarios **B-8** (Tabla 6) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 6

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-8a		0,08	142	C
B-8b		0,08	142	C
B-8c		0,14	140	A

Procedimiento experimental para la síntesis de **B-9a**

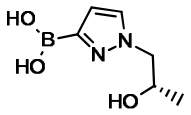
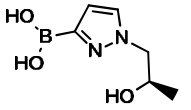
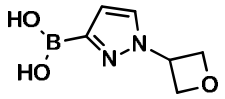


B-8a B-9a

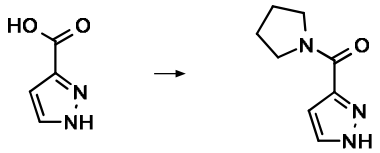
B-8a (222 mg, 1,57 mmol, 1,00 equiv.) y bis(pinacolato)diboro (450 mg, 1,73 mmol, 1,10 equiv.) se disuelven en ACN (5 ml). Se agrega ter-butil nitrito (504 µl, 4,25 mmol, 2,70 equiv.) y la reacción se agita durante 2 h a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, lo que produce **B-9a**, que se utiliza para la siguiente etapa sin purificación.

Los intermediarios **B-9** (Tabla 7) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 7

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-9a		0,08	170	C
B-9b		0,07	170	C
B-9c		0,07	168	C

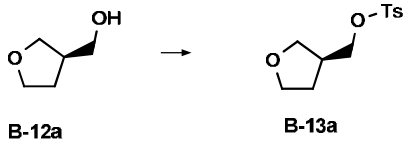
Procedimiento experimental para la síntesis de **B-11a**



B-10a B-11a

Se disuelve ácido 1H-pirazol-3-carboxílico (500 mg, 4,46 mmol, 1,00 equiv.) en ACN (4,5 ml). Se agregan pirrolidina (745 µl, 8,92 mmol, 2,00 equiv.), DIPEA (1,50 ml, 8,92 mmol, 2,00 equiv.) y anhídrido 1-propanofosfónico (2,00 ml, 6,69 mmol, 1,50 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a rt durante 1 h hasta completar la conversión. La mezcla de reacción se diluye con $NaHCO_3$ saturado y se extrae con DCM, la fase orgánica se seca y se filtra y el solvente se elimina al vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de NP para obtener **B-11a** (método de HPLC: C, t_{ret} = 0,14 min; $[M+H]^+$ = 166).

Procedimiento experimental para la síntesis de **B-13a**

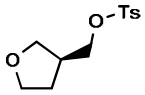
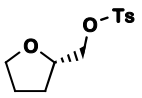
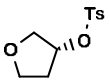
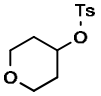
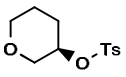
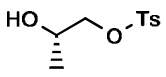
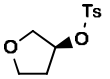
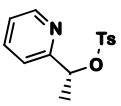


B-12a **B-13a**

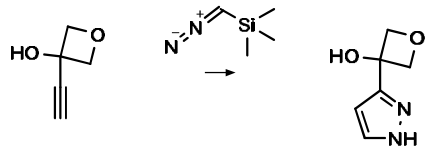
A una solución de **B-12a** (5,00 g, 4,90 mmol, 1,00 equiv.) y piridina (7,75 g, 9,79 mmol, 2,00 equiv.) en DCM (50 ml) se agrega cloruro de p-toluensulfonilo (14,0 g, 73,4 mol, 1,5 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se deja calentar hasta rt. Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con HCl (1 M) y se secan con Na_2SO_4, luego, se concentran al vacío para obtener el producto **B-13a**.

Los intermediarios **B-13** (Tabla 8) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 8

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-13a		2,37	257	G
B-13b		0,63	257	C
B-13c		1,08	260	A
B-13d		1,14	274	A
B-13e		1,18	274	A
B-13f		0,96	231	A
B-13g		1,09	260	A
B-13h		0,60	278	C

Procedimiento experimental para la síntesis de **B-15a**

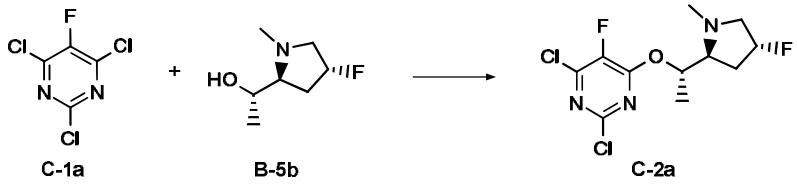


B-14a B-15a

3-etiniloxetan-3-ol (120 mg, 1,16 mmol, 1,00 equiv.) y (trimetilsilil)diazometano (2 M de solución en hexanos, 2,00 ml, 4,00 mmol, 3,46 equiv.) se combinan y agitan en un vial cerrado durante 3 h a 50 °C hasta completar la conversión. La mezcla de reacción se enfría hasta rt y se diluye con MeOH, y el solvente se elimina al vacío para obtener **B-15a** crudo (método de HPLC: C, t_{ret} = 0,08 min; $[M+H]^+$ = 141). El producto crudo se usa para la siguiente etapa sin purificación.

Síntesis de derivados de pirimidina C

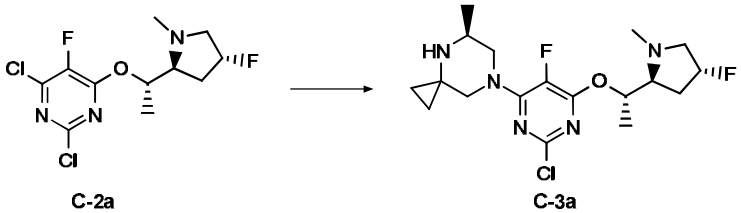
Procedimiento experimental para la síntesis de intermediarios **C-2a**:



C-1a B-5b C-2a

A una solución de 2,4,6-tricloro-5-fluoropirimidina (1,00 g, 4,87 mmol, 1,00 equiv.) y **B-5b** (739 mg, 487 mmol, 1,00 equiv.) en THF (10 ml) a -78 °C se agrega por goteo bis(trimetilsilil)amida de sodio (1 M, 5,00 ml, 5,00 mmol, 1,03 equiv.) y la mezcla se agita durante 10 min. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se inactiva con agua, se extrae con DCM, y la fase orgánica se seca, se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de NP, lo que produce **C-2a** (método de HPLC: B, t_{ret} = 1,00 min; $[M+H]^+$ = 312).

Procedimiento experimental para la síntesis de intermediarios **C-3a**:



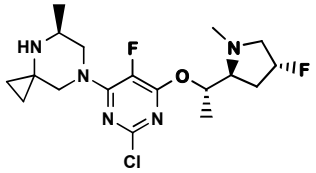
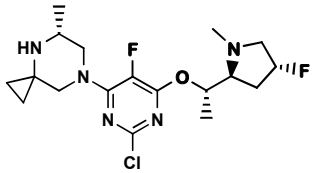
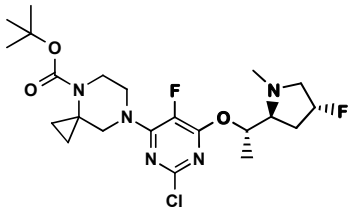
C-2a C-3a

A una solución de **C-2a** (445 mg, 1,43 mmol, 1,00 equiv.) en DMSO (1 ml) se agrega DIPEA (996 µl, 5,70 mmol, 4,00 equiv.) y diclorhidrato de (S)-5-metil,4-7-diazaespiro[2.5]octano (300 mg, 1,43 mmol, 1,00 equiv.). Tras 72 h a rt, se observa la conversión completa. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de RP, lo que produce **C-3a**.

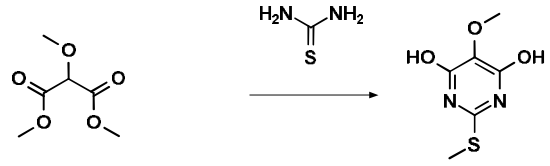
Los siguientes intermediarios **C-3** (

Tabla 9) están disponibles de una manera análoga mediante el uso de la correspondiente amina. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 9

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
C-3a		0,99	402	B
C-3b		0,99	402	B
C-3c		1,20	488	B

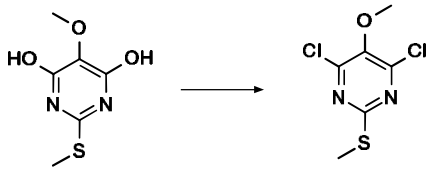
Procedimiento experimental para la síntesis de **C-5a**:



C-4a C-5a

A una solución agitada de dimetil éster de ácido 2-metoxi-malónico (36,0 g, 222 mmol, 1,00 equiv.) y tiourea (25,4 g, 333 mmol, 1,50 equiv.) en MeOH (360 ml), se agrega metóxido de sodio (27,8 g, 555 mmol, 2,5 equiv.) a rt y la mezcla se agita a 80 °C durante 24 h. Después de la conversión completa, se agrega yodometano (41,0 g, 289 mmol, 1,30 equiv.) lentamente a rt y la mezcla se agita a rt durante 16 h. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se concentra, se agrega agua y la mezcla de reacción se agita durante 30 min. El producto se recolecta mediante filtración, se lava con agua y se seca al vacío. El producto crudo **C-5a** se usa para la siguiente etapa sin purificación. (Método de HPLC: H, t_{ret} = 0,89 min; $[M+H]^+$ = 189).

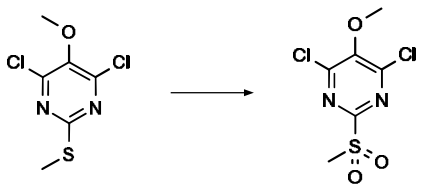
Procedimiento experimental para la síntesis de intermediario **C-6a**:



C-5a C-6a

A una mezcla agitada de **C-5a** (3,1 g, 16 mmol, 1,0 equiv.) y N,N-dietilanilina (0,4 ml) a 0 °C, se agrega $POCl_3$ (13 g, 81 mmol, 5,0 equiv.) lentamente y la mezcla resultante se agita durante 16 h a 90 °C. Después de la conversión completa, la mezcla se enfría hasta rt, se evapora el exceso de $POCl_3$, se agrega agua y el producto se aísla mediante extracción con EtOAc. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de NP para obtener **C-6a** (método de HPLC: H, t_{ret} = 2,12 min; $[M+H]^+$ = 225).

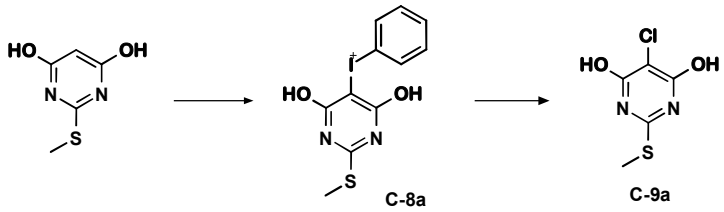
Procedimiento experimental para la síntesis de intermediario **C-7a**:



C-6a C-7a

A una solución agitada de **C-6a** (24,0 g, 107 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (240 ml) a 0 °C, se agrega m-CPBA (55,0 g, 321 mmol, 3,0 equiv.) y se deja que la mezcla alcance la rt y se agita durante 16 h adicionales. Después de la conversión completa, la mezcla se diluye con DCM, se lava con $NaHCO_3$ saturado, y la capa orgánica se seca, se filtra y se concentra para obtener **C-7a**, que se utiliza para la siguiente etapa sin purificación. (Método de HPLC: H, t_{ret} = 1,68 min; $[M+H]^+$ = 257).

Procedimiento experimental para la síntesis de **C-9a**:



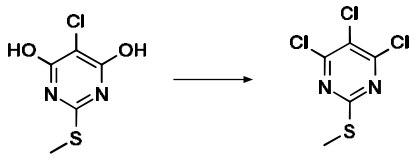
C-8a C-9a

6-hidroxi-2-metilsulfanil-3H-pirimidin-4-ona (120 g, 0,759 mol, 1,00 equiv.) y carbonato de sodio (80,4 g, 0,759 mol, 1,00 equiv.) se disuelven en agua (1898 ml). (Diacetoxiyodo)benceno (244,3 g, 0,759 mol, 1,00 equiv.) y carbonato de sodio (80,4 g, 0,759 mol, 1,00 equiv.) se disuelven en agua (1898 ml). Las dos soluciones se

combinan y se agitan a 40 °C durante 2 h. El precipitado se filtra, se lava con agua y se seca para obtener **C-8a**, que se usa para la siguiente etapa sin purificación.

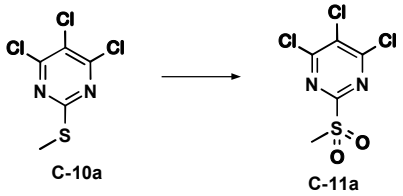
Se agrega HCl (2,8 M, 140 ml, 0,389 mol, 0,70 equiv.) a una suspensión de **C-8a** crudo (200 g, 0,555 mol, 1,00 equiv.) en etanol (1000 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 20 min, se concentra a presión reducida, y el residuo obtenido se lava con éter de petróleo para obtener **C-9a** (método de HPLC: H, t_{ret} = 0,98 min; $[M+H]^+$ = 193) que se usa para la siguiente etapa sin purificación.

Procedimiento experimental para la síntesis de intermediario **C-10a**:



Se agrega **C-9a** crudo (98,0 g, 0,509 mol, 1,00 equiv.) a una solución de $POCl_3$ recientemente destilada (356 ml, 3,816 mol, 7,50 equiv.). La mezcla resultante se calienta hasta reflujo durante 16 h. Después de la conversión completa, se deja que la mezcla llegue a rt. La mezcla se agrega lentamente en agua helada, se extrae con EtOAc y las capas orgánicas se secan, se filtran y se concentran a presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de NP para obtener **C-10a** (método de HPLC: G, t_{ret} = 2,49 min; $[M+H]^+$ = 229).

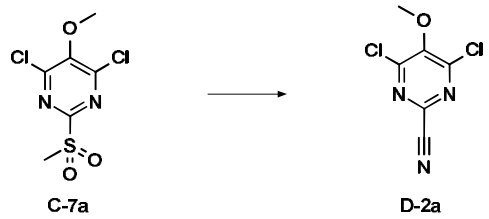
Procedimiento experimental para la síntesis de intermediario **C-11a**:



A una solución agitada de **C-10a** (60,0 g, 261 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (1200 ml) a 0 °C, se agrega m-CPBA (157,4 g, 915 mmol, 3,50 equiv.) y se deja que la mezcla alcance la rt y se agita durante 16 h adicionales. Después de la conversión completa, la mezcla se diluye con DCM, se lava con $NaHCO_3$ ac. saturado, y la capa orgánica se seca, se filtra y se concentra para obtener **C-11a**, que se utiliza para la siguiente etapa sin purificación. (Método de HPLC: V, t_{ret} = 10,91 min; $[M+H]^+$ = 260).

Síntesis de intermediarios de nitrilo D

Procedimiento experimental para la síntesis de **D-2a**:

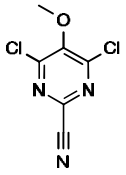
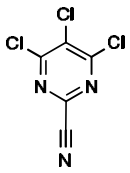


C-7a D-2a

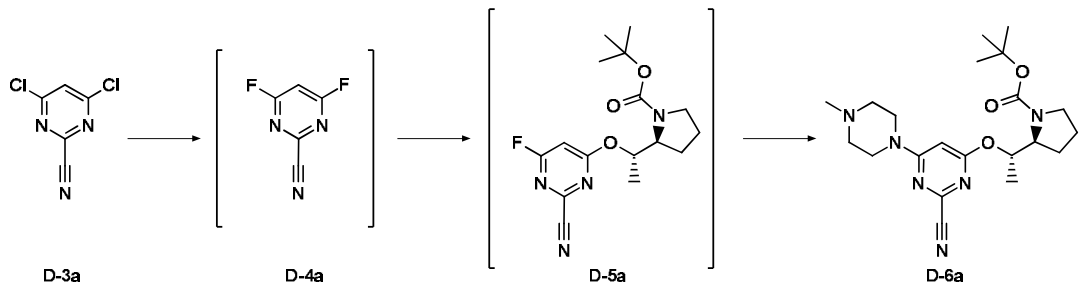
A una solución agitada de **C-7a** (24,0 g, 93,4 mmol, 1,0 equiv.) en ACN (216 ml) y agua (24 ml) en nitrógeno a 0 °C, se agrega NaCN (5,49 g, 112 mmol, 1,2 equiv.) y se deja que la mezcla alcance la rt y se agita durante 1 h adicional. Después de la conversión completa, se agrega agua y EtOAc, la capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca, se filtra y se concentra, y el producto crudo se purifica mediante cromatografía de NP, lo que produce **D-2a**.

Los siguientes intermediarios **D-2** (Tabla 10) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 10

N.°	**Estructura**	**t_{ret} [min]**	**$[M+H]^+$**	**Método de HPLC**
D-2a		1,85	204	H
D-2b		6,78	207	V

<u>Procedimiento experimental para la síntesis de **D-6a**</u>



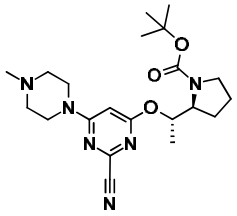
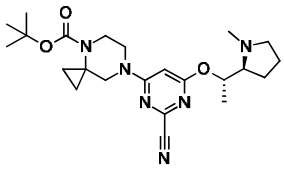
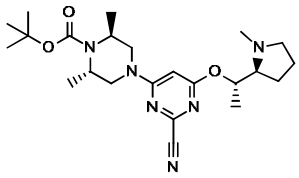
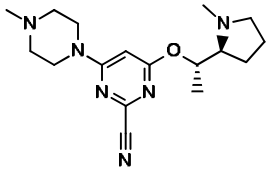
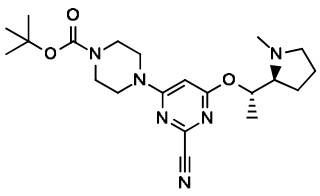
D-3a D-4a D-5a D-6a

A una solución de 4,6-dicloropirimidin-2-carbonitrilo **D-3a** (2000 mg, 10,356 mmol, 90 % de pureza, 1,0 equiv.) en DMSO anhidro (5 ml) se agrega fluoruro de cesio (6,286 g, 41,382 mmol, 4 equiv.) y la mezcla resultante se agita a 60 °C durante 1 h hasta que se observa la conversión completa del material de inicio a 4,6-

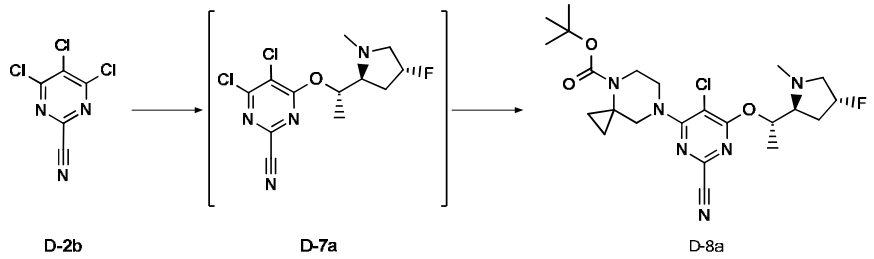
difluoropirimidin-2-carbonitrilo **D-4a**. La suspensión resultante se filtra y el sólido restante se lava con ACN anhidro (2 ml). Luego, se agrega *ter*-butil-(2S)-2-[(1S)-1-hidroxietil]pirrolidin-1-carboxilato (2449 mg, 11,376 mmol, 1,1 equiv.) y DIPEA (3,517 ml, 20,684 mmol, 2 equiv.) al filtrado (8 ml), que se agita a 60 °C durante 1 h y, después de que se observa la conversión completa de los materiales de inicio, también se agrega N-metilpiperazina (1,262 ml, 11,376 mmol, 1,1 equiv.) a la mezcla. Luego, la mezcla se agita a 60 °C durante 30 min. Después de que se observa la conversión completa a **D-5a**, la reacción se filtra y el producto crudo se purifica mediante cromatografía de RP, lo que produce **D-6a**.

Los siguientes intermediarios **D-6** (Tabla 11) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 11

N.°	**Estructura**	**t_{ret} [min]**	**$[M+H]^+$**	**Método de HPLC**
D-6a		1,46	417	A
D-6b		1,63	443	A
D-6c		0,91	445,2	B
D-6d		1,15	331	A
D-6e		0,83	417	C

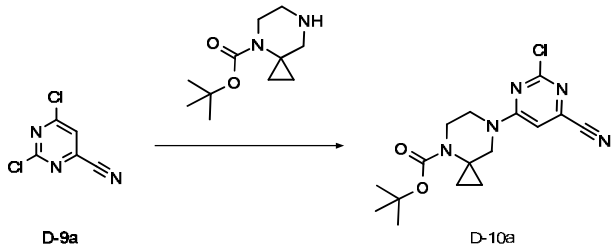
Procedimiento experimental para la síntesis de **D-8a**



D-2b D-7a D-8a

A una solución de **D-2b** (100 mg, 0,478 mmol, 1,00 equiv.) en THF anhidro (0,5 ml) se agregan **B-5b** (80 mg, 0,527 mmol, 1,10 equiv.) y DIPEA (0,10 ml, 0,569 mmol, 1,19 equiv.) y la mezcla se agita durante 2 h a 70 °C. Después de que se observa la conversión completa al intermediario **D-7a**, se agregan 4-boc-4,7-diazaespiro[2.5]octano (115 mg, 0,525 mmol, 1,10 equiv.) y DIPEA adicional (0,10 ml, 0,569 mmol, 1,19 equiv.) a la mezcla. Luego, la mezcla se agita a 70 °C durante 12 h. Después de que se observa la conversión completa, la mezcla de reacción se concentra y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **D-8a** (método de HPLC: A, t_{ret} = 1,74 min; $[M+H]^+$ = 495).

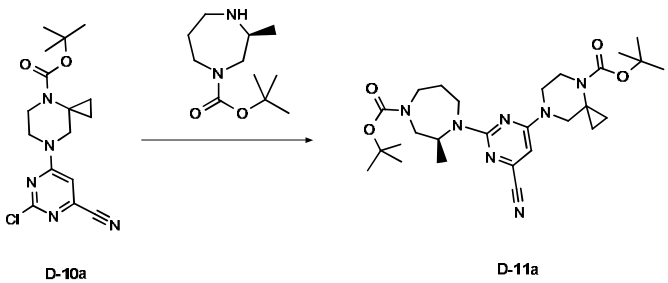
Procedimiento experimental para la síntesis de **D-10a**



D-9a D-10a

2,6-dicloropirimidin-4-carbonitrilo **D-9a** (3,0 g, 0,02 mol, 1.00 equiv.) se disuelve en DCM (21,4 ml), se agrega DIPEA (5,69 ml, 33,5 mmol, 2,00 equiv.) y se enfría a 0 °C, y se agrega 4-boc-4,7-diazaespiro[2.5]octano (3,55 g, 0,02 mol, 1,00 equiv.) por goteo. La reacción se agita a rt hasta que se observa la conversión completa del material de inicio. La mezcla se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de NP para obtener **D-10a** (método de HPLC: A, t_{ret} = 1,47 min; $[M+H]^+$ = 350).

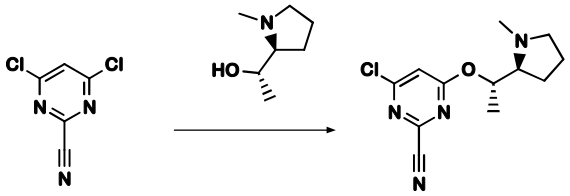
Procedimiento experimental para la síntesis de **D-11a**



D-10a D-11a

D-10a (4,7 g, 0,01 mol, 1,00 equiv.) se disuelve en DMSO (10 ml), y se agregan (S)-*ter*-butil-3-metil-1,4-diazepan-1-carboxilato (6,30 g, 0,03 mol, 2,10 equiv.) y DIPEA (4,69 ml, 0,03 mol, 2,00 equiv.). La reacción se agita durante la noche a 80 °C. Después de que se observa la conversión completa del material de inicio, la reacción se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **D-11a** (método de HPLC: A, t_{ret} = 1,72 min; $[M+H]^+$ = 528).

Procedimiento experimental para la síntesis de **D-13a**

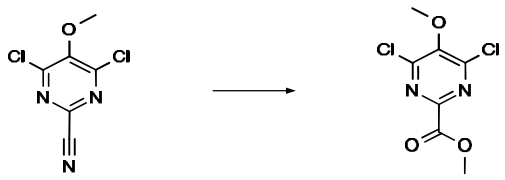


D-3a D-13a

Se disuelven 4,6-dicloropirimidin-2-carbonitrilo **D-3a** (1,00 g, 5,74 mmol, 1,00 equiv.) y (1*S*)-1-[(2*S*)-1-metilpirrolin-2-il]etanol (656 mg, 0,01 mol, 1,10 equiv.) en DMSO (1 ml) y ACN (1 ml). Se agrega DIPEA (1,62 ml, 0,01 mol, 2,00 equiv.) y la reacción se agita durante 2 h a 60 °C. Después de que se observa la conversión completa del material de inicio, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se extrae con DCM/$NaHCO_3$. La fase orgánica combinada se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de RP, lo que produce **D-13a** (método de HPLC: A, t_{ret} = 1,31 min; $[M+H]^+$ = 267).

Síntesis de ésteres y ácidos E

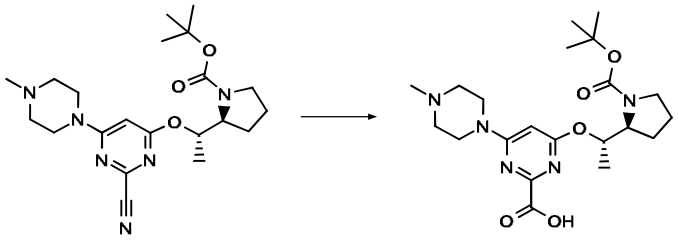
Procedimiento experimental para la síntesis de intermediarios **E-1a**:



D-2a E-1a

D-2a (7,00 g, 34,3 mmol, 1,0 equiv.) se agrega a una solución agitada de HCl (4 M en MeOH, 105 ml, 420 mmol, 12,4 equiv.) a 0 °C. Se deja que la mezcla alcance la rt y se agita durante 16 h adicionales. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se concentra y el producto crudo se purifica mediante cromatografía de NP para obtener el producto deseado **E-1a** (método de HPLC: H, t_{ret} = 1,48 min; $[M+H]^+$ = 237).

Procedimiento experimental para la síntesis de intermediarios **E-2a**:

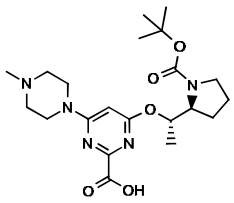
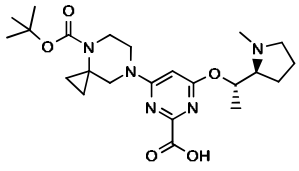
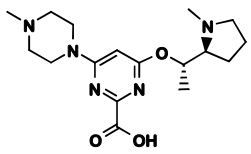
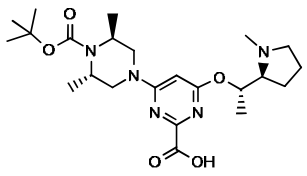
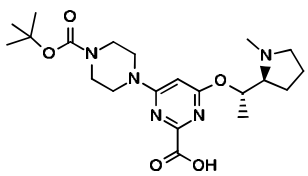


D-6a E-2a

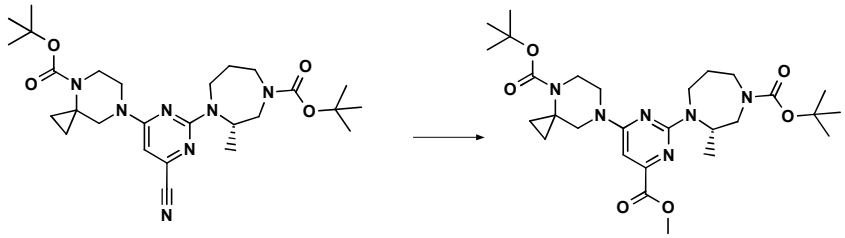
A una solución de **D-6a** (1,37 g, 3,29 mmol, 1,00 equiv.) en MeOH (5 ml) se agrega una solución de hidróxido de sodio (4 M en agua, 4,93 ml, 19,7 mmol, 6,00 equiv.) y la mezcla resultante se agita a 65 °C durante 2 h. Después de la conversión completa, el solvente se elimina a presión reducida y la mezcla se neutraliza y purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **E-2a**.

Los siguientes intermediarios **E-2** (Tabla 12) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 12

N.°	**Estructura**	**t_{ret} [min]**	**$[M+H]^+$**	**Método de HPLC**
E-2a		0,41	436	C
E-2b		0,99	462	A
E-2c		0,16	350	C
E-2d		1,02	464	A
E-2e		0,43	436	C

Procedimiento experimental para la síntesis de intermediarios **E-3a**:

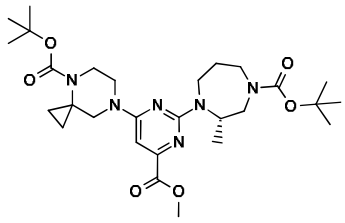
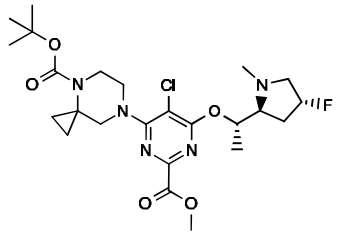


D-11a E-3a

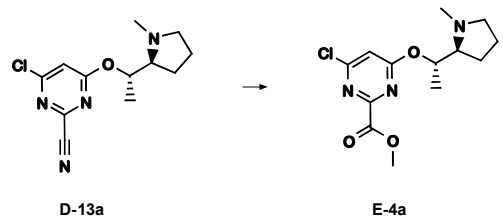
A una solución de **D-11a** (4,00 g, 7,58 mmol, 1,00 equiv.) en MeOH (15 ml) se agrega una solución de hidróxido de sodio (10 M en agua, 0,758 ml, 7,58 mmol, 1,00 equiv.) y la mezcla resultante se agita a rt durante 2 h. Después de la conversión completa, se agrega HCl (8 M en agua, 3,79 ml, 30,3 mmol, 4,00 equiv.) y la mezcla se agita durante 1 h a rt. Después de la conversión completa al éster, la mezcla de reacción se inactiva con una solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado y se extrae con DCM (3x). La fase orgánica se seca, se filtra y se concentra a presión reducida, lo que produce **E-3a**.

Los siguientes intermediarios **E-3** (Tabla 13) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 13

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
E-3a		0,96	561	C
E-3b		1,65	528	C

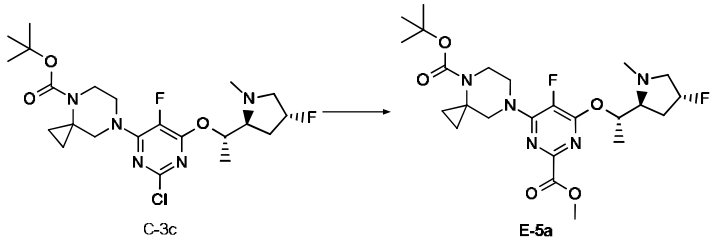
Procedimiento experimental para la síntesis de **E-4a**



D-13a E-4a

D-13a (400 mg, 1,49 mmol, 1,00 equiv.) se disuelve en MeOH (2 ml) y se enfría hasta 0 °C. Se agrega cloruro de tionilo (0,13 ml, 0,2 mmol, 1,20 equiv.) por goteo y se agita a rt hasta que se observa la conversión completa del material de inicio. La mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C y se inactiva con $NaHCO_3$, luego se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de NP, lo que produce **E-4a** (método de HPLC: K, t_{ret} = 1,69 min; $[M+H]^+$ = 300).

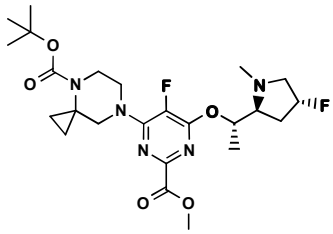
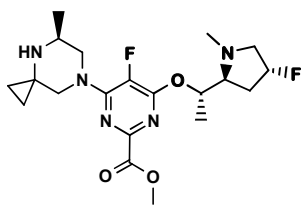
Procedimiento experimental para la síntesis de **E-5a**:

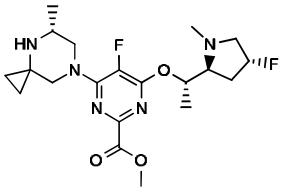


A una solución de **C-3c** (980 mg, 2,01 mmol, 1,00 equiv.) en MeOH (15 ml) se agrega TEA (0,835 ml, 6,03 mmol, 3,0 equiv.) y $Pd(dppf)Cl_2$ CH_2Cl_2 (166 mg, 0,201 mmol, 0,10 equiv.). La mezcla se agita durante 22 h a 90 °C a presión de CO (150 psi) en un reactor de presión. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se diluye con una solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca, se filtra y se concentra, y el producto crudo se purifica mediante cromatografía de RP, lo que produce **E-5a**.

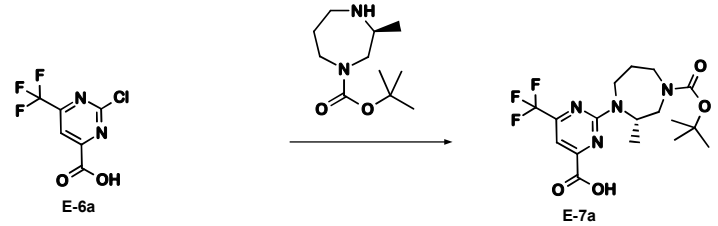
Los siguientes intermediarios **E-5** (Tabla 14) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 14

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
E-5a		1,11	512	B
E-5b		0,86	426	B

E-5c		0,86	426	B

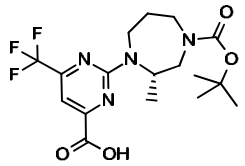
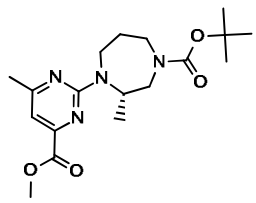
Procedimiento experimental para la síntesis de intermediarios **E-7a**:



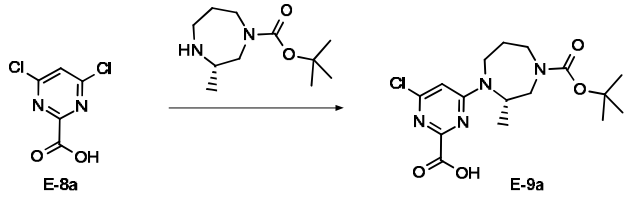
Se disuelve ácido 2-cloro-6-(trifluorometil)pirimidin-4-carboxílico **E-6a** (1,00 g, 4,19 mmol, 1,00 equiv.) en DMSO (2 ml), y se agregan (S)-*ter*-butil-3-metil-1,4-diazepan-1-carboxilato (1,97 g, 8,81 mmol, 2,1 equiv.) y DIPEA (1,83 ml, 0,01 mmol, 2,50 equiv.). La reacción se agita durante la noche a 80 °C. Después de que se observa la conversión completa del material de inicio, la mezcla se purifica mediante cromatografía de RP.

Los siguientes intermediarios **E-7** (Tabla 15) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 15

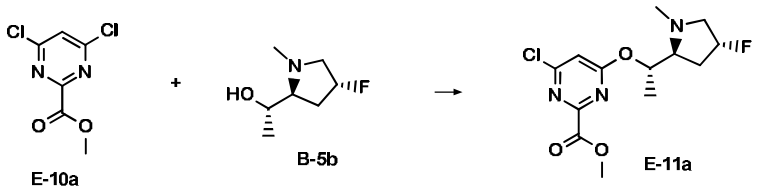
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
E-7a		0,53	349	C
E-7b		0,84	365	C

Procedimiento experimental para la síntesis de intermediarios **E-9a**:



Se disuelve ácido 4,6-dicloropirimidin-2-carboxílico **E-8a** (900 mg, 4,66 mmol, 1,00 equiv.) en DMSO (2 ml), y se agregan DIPEA (1,5 ml, 8,8 mmol, 2,0 equiv.) y (S)-*ter*-butil-3-metil-1,4-diazepan-1-carboxilato (1,04 g, 4,896 mmol, 95 % de pureza, 1,05 equiv.) por goteo. Luego, la mezcla de reacción se agita a 40 °C durante 18 h. La mezcla se diluye con ACN y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **E-9a** (método de HPLC: A, t_{ret} = 0,82 min; $[M+H]^+$ = 371).

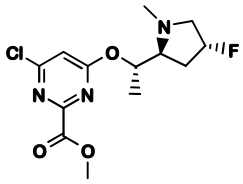
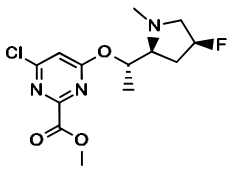
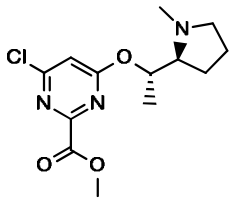
Procedimiento experimental para la síntesis de intermediarios **E-11a**:

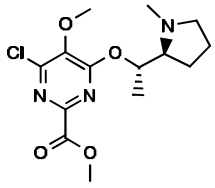


E-10a (3,00 g, 14,5 mmol, 1,00 equiv.) se disuelve en DCM (30 ml) y DIPEA (5,34 ml, 29 mmol, 2,0 equiv.) y se agrega **B-5b** (3,20 g, 21,8 mmol, 1,5 equiv.). Luego, la mezcla de reacción se agita a rt durante 18 h. Después de la conversión completa, la mezcla se concentra, se agrega agua y la mezcla se extrae con EtOAc, y las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan, se filtran y se concentran. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de NP, lo que produce **E-11a**.

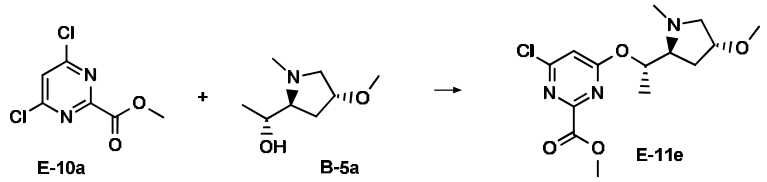
Los siguientes intermediarios **E-11** (Tabla 16) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo **E-11** se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 16

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
E-11a		1,13	318	A
E-11b		1,02	318	H
E-11c		0,67	207	A

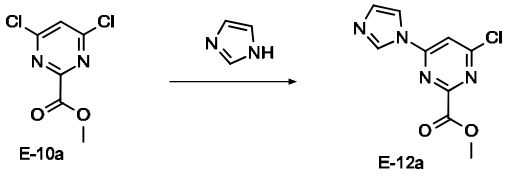
E-11d		1,09	330	H

Procedimiento experimental para la síntesis de **E-11e**:



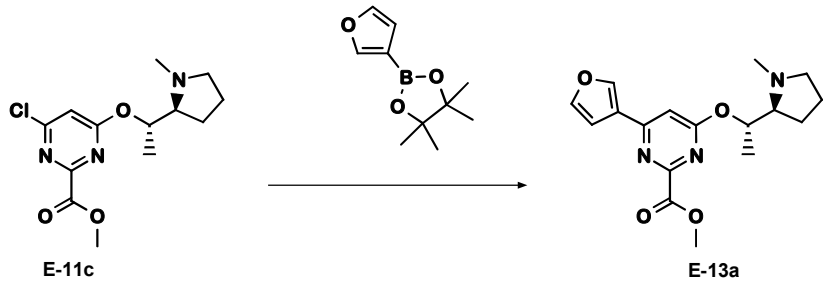
B-5a (100 mg, 0,48 mmol, 1,00 equiv.) se disuelve en THF (500 µl), se agrega LiHMDS (591 µl, 0,59 mmol, 1,10 equiv.) y se agita durante 5 min. Mientras tanto, se disuelve 4,6-dicloropirimidin-2-carboxilato (170 mg, 0,81 mmol, 1,5 equiv.) en THF (500 µl). La solución de **B-5a** se agrega por goteo durante 5 min a la solución de 4,6-dicloropirimidin-2-carboxilato de metilo. La reacción se agita durante 25 min. Después de que se observa la conversión completa del material de inicio, la reacción se filtra y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **E-11e** (método de HPLC: A, t_{ret} = 1,08 min; $[M+H]^+$ = 330).

Procedimiento experimental para la síntesis de intermediarios **E-12a**:



Se disuelve 4,6-dicloropirimidin-2-carboxilato de metilo (450 mg, 21,4 mmol, 1 equiv.) en THF (18 ml). En un segundo matraz, se disuelve imidazol (1,42 mg, 20,7 mmol, 0,97 equiv.) en THF (18 ml) y se enfría hasta 0 °C. Se agrega LiHMDS (20,1 ml, 20,1 mmol, 0,94 equiv.) por goteo. La solución de LiHMDS/imidazol se agrega a -30 °C por goteo a la solución de **E-10a**. La reacción se agita durante 30 min a rt. Después de que se observa la conversión completa, la reacción se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de NP para obtener **E-12a** (método de HPLC: C, t_{ret} = 0,23 min; $[M+H]^+$ = 239).

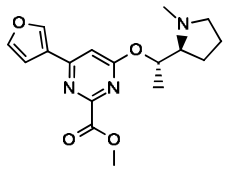
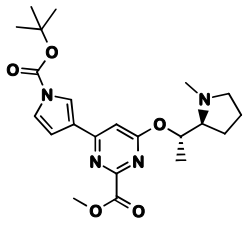
Procedimiento experimental para la síntesis de **E-13a**



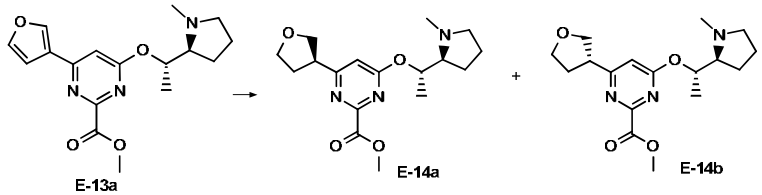
A la mezcla agitada de **E-11c** (50,0 mg, 0,166 mmol, 1,00 equiv.), 2-furan-3-il-4,4,5,5-tetranmetil-[1,3,2]dioxaboroloano (0,04 g, 0,206 mmol, 1,2 equiv.) y carbonato de cesio (81,5 mg, 0,25 mmol, 1,50 equiv.) en dioxano (4,5 ml) en un tubo sellado, se purga gas de argón durante 10 min y luego se agrega $Pd(dppf)Cl_2$ (36,6 mg, 0,05 mmol, 0,30 equiv.) a rt y la reacción se calienta hasta 90 °C durante 18 h. Después de que se observa la conversión completa del material de inicio, la mezcla se filtra a través de Celite y se lava con DCM. El filtrado se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de NP para obtener el producto deseado **E-13a**.

Los intermediarios **E-13** (Tabla 17) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 17

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
E-13a		1,56	332	G
E-13b		1,57	431	H

Procedimiento experimental para la síntesis de **E-14a** y **E-14b**



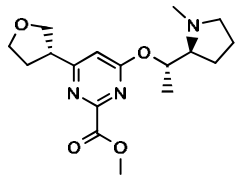
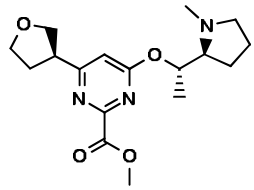
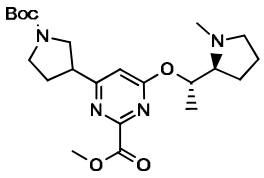
E-13a (6,10 g, 0,02 mol, 1,00 equiv.) se disuelve en MeOH y se agrega paladio (10 % en carbono, 5,88 mg, 0,06 mmol, 3,00 equiv.) y la reacción se agita en una

atmósfera de hidrógeno durante 48 h a rt. Después de que se observa la conversión completa del material de inicio, la mezcla se filtra y se lava con 10 % de MeOH en DCM. El filtrado se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo.

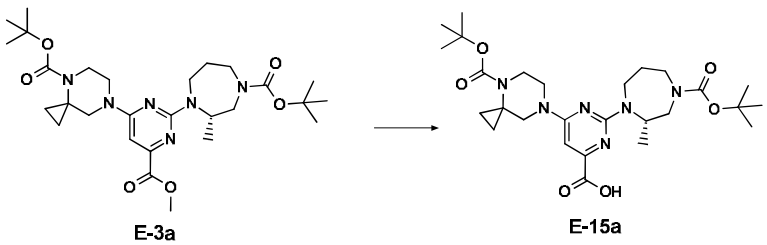
Los intermediarios **E-14** (Tabla 18) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

La mezcla diastereomérica **E-14a/b** se purifica mediante HPLC quiral (columna/dimensiones: Lux Amylose-2 (250 x 30 mm), 5 µm; solvente: n-hexano/etanol (75:25); temp. de columna: ambiente) para obtener los diastereómeros **E-14a** y **E-14b** (**E-14a** se eluye como el pico 1 antes de **E-14b** como pico 2).

Tabla 18

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
E-14a		1,44	336	G
E-14b		1,48	336	G
E-14c		1,39	435	H

Procedimiento experimental para la síntesis de intermediarios **E-15a**



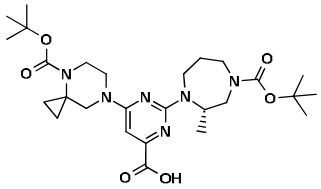
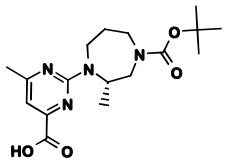
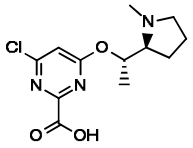
E-3a E-15a

A una solución de **E-3a** (4,20 g, 7,49 mmol, 1,00 equiv.) en ACN (5 ml) se agrega una solución de hidróxido de sodio (1 M en agua, 10,5 ml, 10,5 mmol, 1,40 equiv.) y la mezcla de reacción resultante se agita a rt durante 1,5 h.Después de la conversión completa, el solvente se elimina a presión reducida y la solución acuosa restante se neutraliza con cuidado con una solución acuosa de HCl (8 M). La mezcla

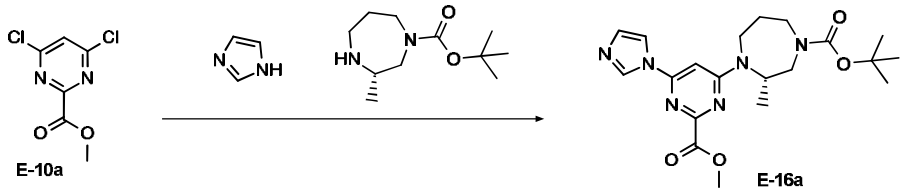
se diluye con ACN y se purifica mediante cromatografía de RP ácida para obtener el producto deseado **E-15a**.

Los siguientes intermediarios **E-15** (Tabla 19) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 19

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
E-15a		1,22	547	A
E-15b		0,91	351	A
E-15c		0,08	386	C

Procedimiento experimental para la síntesis de **E-16a**

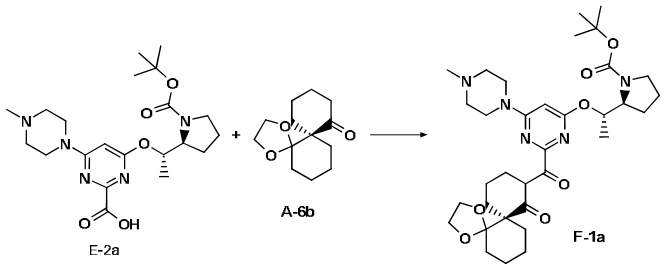


A una solución de 4,6-dicloropirimidin-2-carboxilato de metilo **E-10a** (2,50, 11,8 mmol, 1,00 equiv.) en DMSO (2,00 ml) se agregan DIPEA (4,02 ml, 23,6 mmol, 2,00 equiv.) y una solución de imidazol (885 mg, 13,0 mmol, 1,10 equiv.) en ACN (2,00 ml). Después de 2 h a 45 °C, se observa la conversión completa y se agrega (S)-*ter*-butil 3-metil-1,4-diazepan-1-carboxilato (2,90 g, 13,0 mmol, 1,10 equiv.). La mezcla de reacción resultante se agita durante la noche a 45 °C. La mezcla de reacción se diluye con salmuera y se extrae con DCM. La fase orgánica combinada se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **E-16a** (método de HPLC: A, t_{ret} = 1,16 min; $[M+H]^+$ = 417).

Síntesis de dicetonas F

Cuando se informan múltiples tiempos de retención de HPLC, significa que están presentes distintos tautómeros.

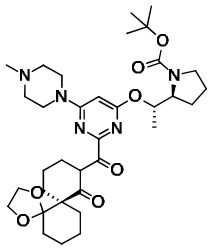
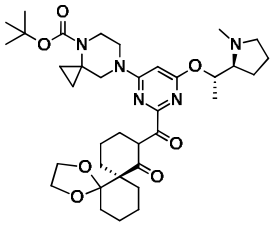
Procedimiento experimental para la síntesis de **F-1a**

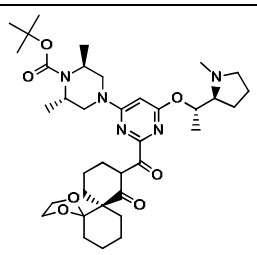
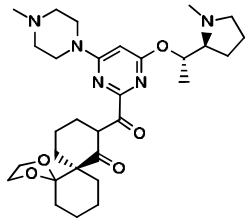
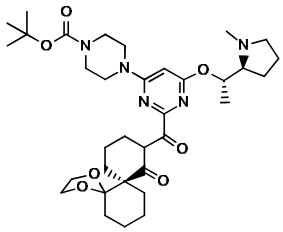
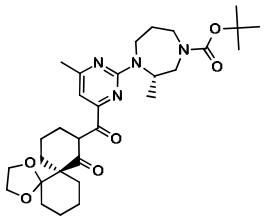
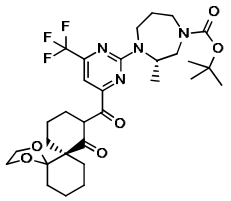
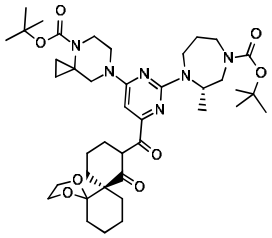


E-2a (832 mg, 1,91 mmol, 1,0 equiv.) y 1-(1H-imidazol-1-carbonil)-1H-imidazol (620 mg, 3,82 mmol, 2,0 equiv.) se disuelven en atmósfera de argón en THF (5 ml) y se agitaron durante 1 h a rt. Después de la activación completa del ácido, se agrega una solución de **A-6b** (473 mg, 2,01 mmol, 1,1 equiv.) y LiHMDS (1,0 M en THF, 4 ml, 4,01 mmol, 2,1 equiv.) a la mezcla de reacción y se lava con THF (5 ml). La mezcla resultante se agita durante la noche a 60 °C. Después de la conversión completa, la reacción se diluye con una solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado y se extrae tres veces con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se secan, se filtran y se concentran a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se disuelve en ACN y agua, se filtra y se purifica mediante cromatografía de RP básica para obtener el producto deseado **F-1a.**

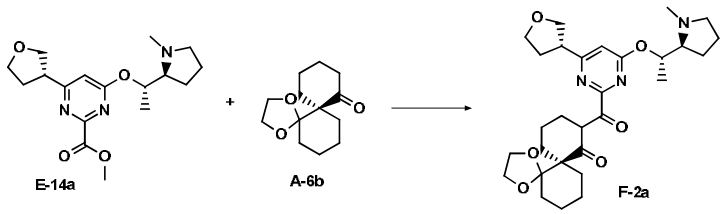
Los intermediarios **F-1** (Tabla 20) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo **F-1** se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 20

N.°	**Estructura**	**t_{ret} [min]**	**$[M+H]^+$**	**Método de HPLC**
F-1a		0,89 0,92 1,02	642	C
F-1b		0,96 1,02 1,15	668	C

F-1c		1,74 1,80 1,94	670	A
F-1d		0,72 0,79 0,88	556	C
F-1e		0,92 0,99 1,05 1,08	642	C
F-1f		0,82 0,90 1,15	557	L
F-1g		1,03 1,09	611	C
F-1h		1,15 1,23 1,37	753	L

<u>Procedimiento experimental para la síntesis de **F-2a**</u>



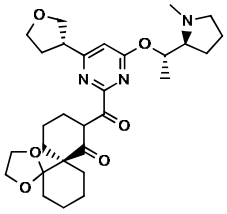
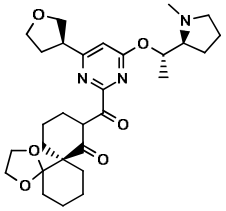
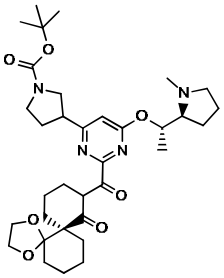
E-14a (203 mg, 0,58 mmol, 1,00 equiv.) se disuelve en THF (10 ml), se agregan 3Å de tamices moleculares activados y se agitan a 50 °C durante 20 min en una atmósfera de argón. Luego se agrega eterato de etilo de bromuro de magnesio (225 mg, 0,87 mmol, 1,5 equiv.) y se agita más a 50 °C durante 30 min.

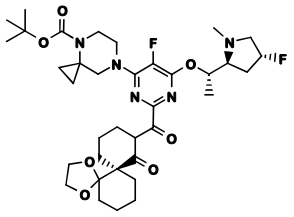
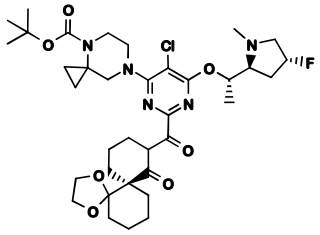
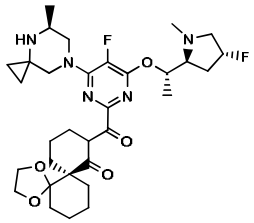
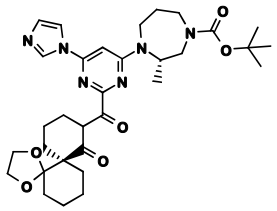
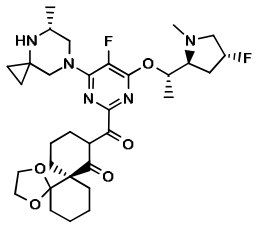
Mientras tanto, se prepara una segunda solución mediante el uso de **A-6b** (152 mg, 0,67 mmol, 1,17 equiv.) que también se seca previamente con 3Å de tamices moleculares activados a 50 °C durante 20 min en THF (5 ml). Luego, se agrega LiHMDS (1 M en THF, 1,6 ml, 1,6 mmol, 2,77 equiv.) y se agita durante 15 min. Después, se agrega la segunda solución a la primera solución y se agita durante 1 h a 50 °C hasta observar la conversión completa al producto.

La mezcla se inactiva cuidadosamente con $NaHCO_3$, se concentra a presión reducida y se extrae con DCM/agua. La fase orgánica combinada se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **F-2a**.

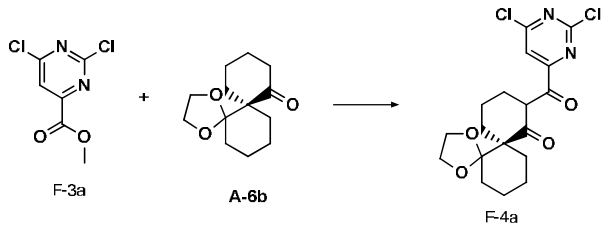
Los siguientes intermediarios **F-2** (Tabla 21) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 21

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
F-2a		0,71 0,77 0,83 0,89	528	C
F-2b		0,76 0,83 0,86	528	C
F-2c		2,13 2,21	627	G

F-2d		1,12 1,27 1,33	704	B
F-2e		1,27 1,31 1,36	721	B
F-2f		1,04 1,09 1,18	618	B
F-2g		0,74 0,81 0,89	609	C
F-2h		1,03 1,08 1,17	618	VAB

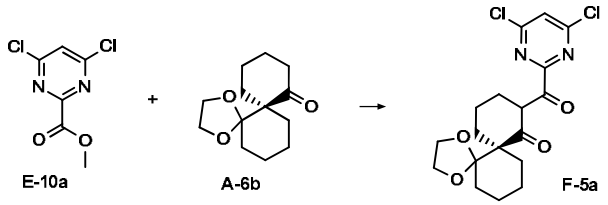
Procedimiento experimental para la síntesis de **F-4a**



A-6b (1,4 g, 5,31 mmol, 1,1 equiv.) y eterato de dietilo de bromuro de magnesio (2,5 g, 9,66 mmol, 2,0 equiv.) se disuelven en DCM (10,0 ml). **F-3a** (1,0 g, 4,83 mmol, 1,0 equiv.), disuelto en DCM (10 ml), se agrega por goteo. Se agrega DIPEA (2,1 ml, 12,08 mmol, 2,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agita durante 7 h a rt. La reacción se inactiva con 1 M de HCl, se diluye con DCM y agua. La fase orgánica se separa, se

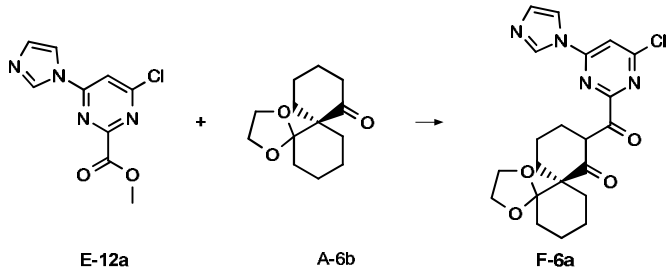
evapora y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **F-4a** (método de HPLC: C, t_{ret} = 0,633 min; $[M+H]^+$ = 399).

Procedimiento experimental para la síntesis de **F-5a**



Se disuelve metiléster de ácido 4,6-dicloropirimidin-2-carboxílico (2,00 g, 9,67 mmol, 1,00 equiv.) en ACN seco (5 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se agrega eterato de dietilo de bromuro de magnesio (2,99 g, 11,6 mmol, 1,20 equiv.) a una solución de **A-6b** (2,38 g, 10,6 mmol, 1,10 equiv.) en ACN (5 ml) y DIPEA (2,67 ml, 14,5 mmol, 1,50 equiv.), y la mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 20 h. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se inactiva cuidadosamente con HCl (1 M), se diluye con agua, se extrae con DCM, y las fases orgánicas se secan, se filtran y se concentran para obtener **F-5a** crudo. El compuesto crudo se purifica mediante cromatografía de fase normal (método de HPLC: H, t_{ret} = 2,50 min; [M+H] = 399/401).

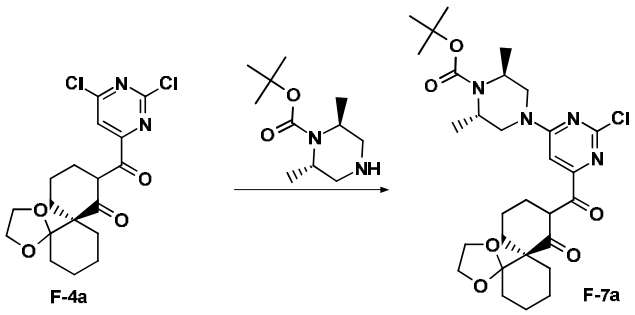
Procedimiento experimental para la síntesis de **F-6a**



A-6b (3,71 g, 0,02 mol, 1,05 equiv.) se disuelve en THF (10 ml) y LiHMDS (1 M en THF, 31,3 ml, 31,3 mmol, 2 equiv.), se agrega a rt y se agita durante 10 min. **E-12a** (3,73 g, 0,02 mol, 1 equiv.) y eterato de dietilo de bromuro de magnesio (1,63 g, 6,25 mmol, 0,4 equiv.) se disuelven en THF (40 ml) y se agitan en una atmósfera de argón a 50 °C. La solución de **A-6b** se agrega a 50 °C.

La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 1 h. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. Se agrega agua y se acidifica con ácido fórmico, se filtra en Celite y se extrae con DCM. La fase orgánica combinada se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **F-6a** (método de HPLC: C, t_{ret} = 0,45, 0,62, 0,71 min; $[M+H]^+$ = 431).

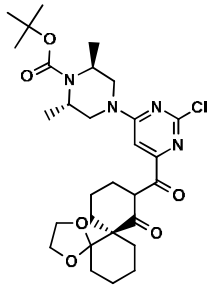
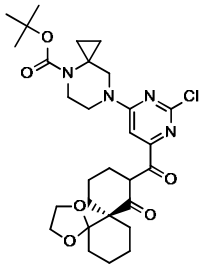
Procedimiento experimental para la síntesis de **F-7a**



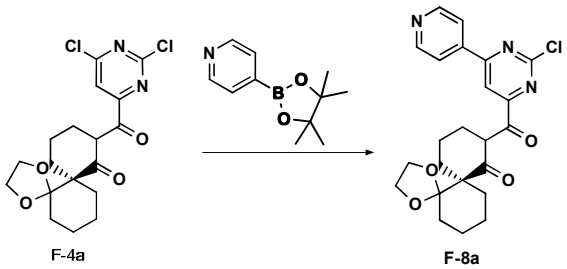
F-4a (2,8 g, 7,01 mmol, 1 equiv.) se disuelve en DMSO (10 ml), y se agregan (2S,6S)-*ter*-butil 2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato (1,7 g, 7,71 mmol, 1,1 equiv.) y DIPEA (3,6 ml, 21,0 mmol, 3,0 equiv.), y la solución se agita a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta rt, la mezcla de reacción se diluye con DCM y agua. La fase orgánica se separa, se evapora y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de NP para obtener **F-7a**.

Los siguientes intermediarios **F-7** (Tabla 22) están disponibles de una manera análoga mediante el uso de diferentes materiales de inicio.

Tabla 22

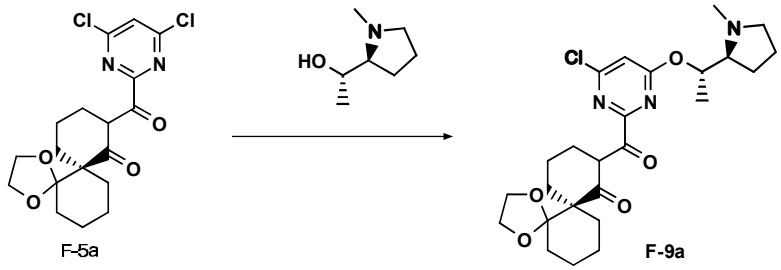
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
F-7a		1,76 1,81	577	A
F-7b		1,04 1,08	575	C

Procedimiento experimental para la síntesis de **F-8a**



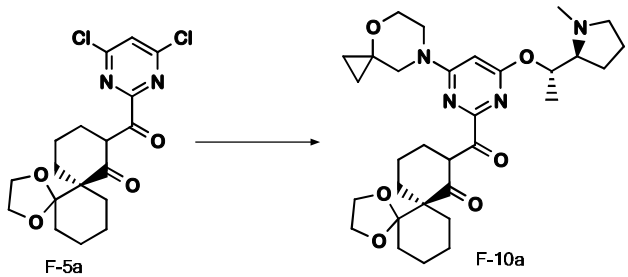
F-4a (1,27 g, 2,77 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en dioxano (10 ml) y se agrega una solución acuosa de carbonato de cesio (2 M, 3,46 ml, 6,93 mmol, 2,5 equiv.) y se agita a 80 °C durante 15 min. Se agrega ácido de piridin-4-borónico (357 mg, 2,91 mmol, 1,1 equiv.) y $Pd(dppf)Cl_2$ CH_2Cl_2 (238 mg, 0,28 mmol, 0,1 equiv.) a la mezcla de reacción y se agita durante 30 min a 90 °C hasta que se observa la conversión completa del material de inicio. La mezcla de reacción se filtra, se diluye con agua y se extrae tres veces con DCM. La fase orgánica se evapora y el residuo se disuelve en DMF y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **F-8a** (método de HPLC: C, t_{ret} = 0,80/86 min; [M+H] = 440).

Procedimiento experimental para la síntesis de **F-9a**



F-5a (10,0 g, 19,4 mmol, 1,00 equiv.) se disuelve en DMSO (10 ml), se agregan (1S)-1-[(2S)-1-metilpirorolidin-2-il]etanol (2,76 g, 21,4 mmol, 1,10 equiv.) y DIPEA (6,78 ml, 38,8 mmol, 2,0 equiv.) y la solución se agita a rt durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con DCM y agua. La fase orgánica se separa, se evapora y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **F-9a**. (Método de HPLC: A, t_{ret} = 1,58/1,66 min; [M+H] = 492).

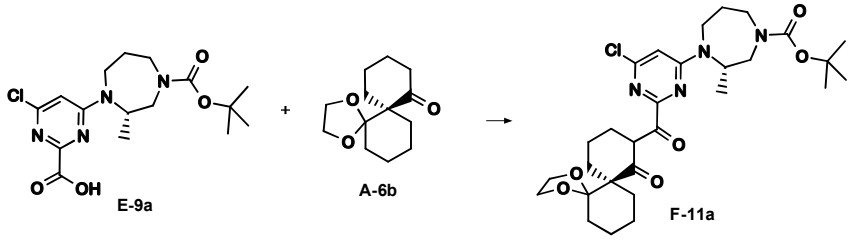
Procedimiento experimental para la síntesis de **F-10a**



(1S)-1-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etanol (245 mg, 1,71 mmol, 1,10 equiv.) se disuelve en DMSO (2 ml) y se agrega DIPEA (542 µl, 3,11 mmol, 2,00 equiv.). **F-5a** (1,00 g, 2,50 mmol, 1,00 equiv.), disuelto en DMSO (2 ml), se agrega por goteo. La mezcla de reacción se agita durante la noche.

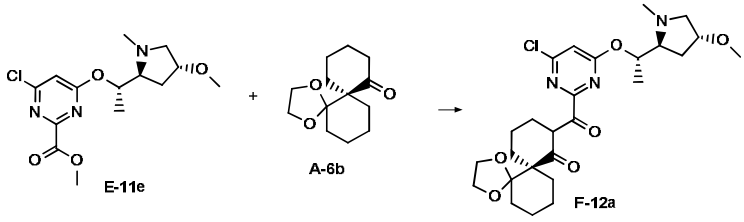
Se agrega 4-oxo-7-azaespiro[2.5]octano (281 mg, 2,48 mmol, 1,60 equiv.) y DIPEA (271 µl, 1,55 mmol, 1,00 equiv.) y la reacción se agita durante 2 d a 50 °C. Después de que se observa la conversión completa del material de inicio, la mezcla se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **F-10a** (método de HPLC: C, t_{ret} = 0,82/0,89 min; [M+H] = 569).

Procedimiento experimental para la síntesis de **F-11a**



E-9a (1,05 g, 2,83 mmol, 1,00 equiv.) y 1-(1H-imidazol-1-carbonil)-1H-imidazol (918 mg, 5,66 mmol, 2,00 equiv.) se disuelven en atmósfera de argón en THF (5 ml) y se agitan durante 1 h a rt. Después de la activación completa del ácido, se agrega una solución de **A-6b** (1,34 mg, 5,98 mmol, 2,00 equiv.) y LiHMDS (1,0 M en THF, 5,95 ml, 5,95 mmol, 2,10 equiv.) a la mezcla de reacción y se lava con THF (5 ml). La mezcla resultante se agita durante la noche a 60 °C. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se diluye con una solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado y se extrae tres veces con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se secan, se filtran y se concentran a presión reducida. El producto crudo se disuelve en ACN y agua, se filtra y se purifica mediante cromatografía de RP básica para obtener el producto deseado **F-11a** (método de HPLC: C, t_{ret} = 0,888/0,936/0,978 min; [M+H] = 557).

Procedimiento experimental para la síntesis de **F-12a**

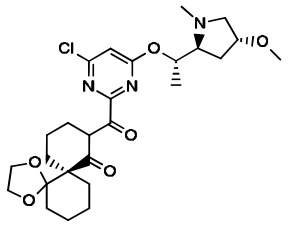
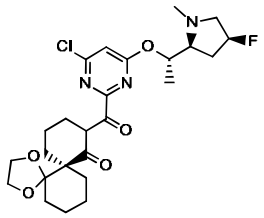
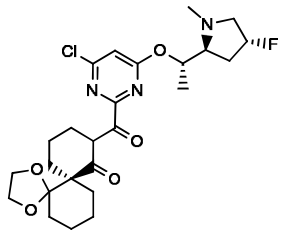
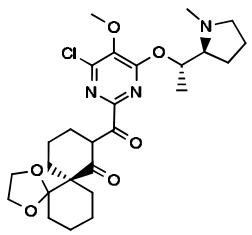


E-11e (1,80 g, 0,01 mol, 1 equiv.) se disuelve en THF (18 ml), se agregan 3Å de tamices moleculares activados (200 mg por 1 ml de solvente) y se agitan a 50 °C durante 20 min en una atmósfera de argón. Luego, se agrega eterato de etilo de

bromuro de magnesio (2,11 g, 0,01 mol, 1,5 equiv.) y se agita aún más a 50 °C durante 30 min. Mientras tanto, se prepara una segunda solución mediante el uso de **A-6b** (1,47 g, 0,01 mol, 1,5 equiv.) que también se seca previamente con 3Å de tamices moleculares activados a 50 °C durante 20 min en THF (8 ml). Luego, se agrega LiHMDS (1 M en THF, 13,7 ml, 0,01 mol, 2,5 equiv.) y se agita durante 15 min. Después, se agrega la segunda solución a la primera solución y se agita durante 1 h a 50 °C. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se inactiva cuidadosamente con agua y se elimina el THF a presión reducida. El pH del residuo se ajusta a 7-8 mediante el uso de 1N de HCl y se extrae con 5 % de MeOH en DCM (2x), la capa orgánica combinada se lava con solución de salmuera y se seca en Na_2SO_4, se filtra y se concentra para obtener **F-12a** crudo. El compuesto crudo se purifica mediante cromatografía de NP.

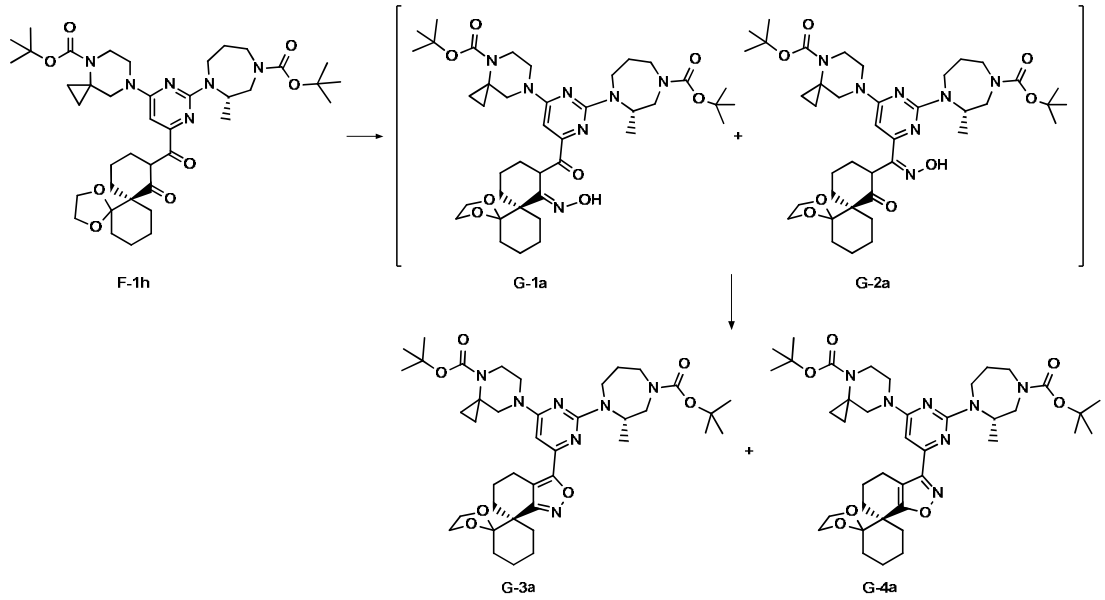
Los siguientes intermediarios **F-12** (Tabla 23) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 23

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
F-12a		5,69 6,00 6,13	522	I
F-12b		1,61 1,78	510	H
F-12c		1,62 1,75	510	H
F-12d		1,54 1,68	522	H

Síntesis de intermediarios de isoxazol G

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-4a**

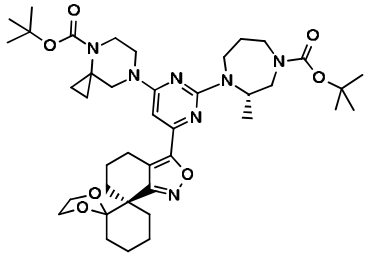


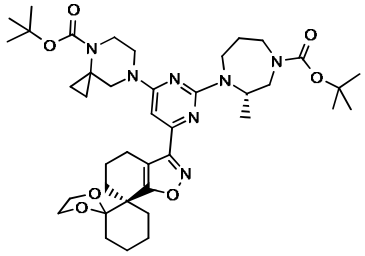
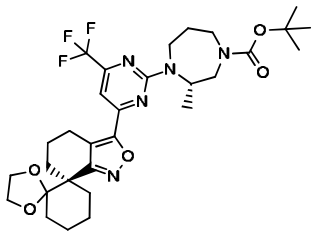
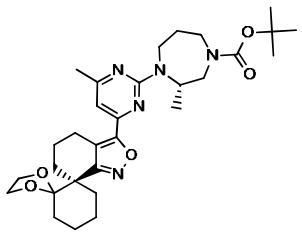
F-1h (944 mg, 1,25 mmol, 1,00 equiv.) se disuelve en dioxano (5 ml) y se agrega solución de hidroxilamina (50 % en agua, 0,15 ml, 2,51 mmol, 2,00 equiv.). La reacción se agita durante la noche en atmósfera de N_2 a 80 °C. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener la mezcla de **G-1a** y **G-2a**.

La mezcla de **G-1a** y **G-2a** (522 mg, 0,679 mmol, 1,00 equiv.) se disuelve en DCM (5 ml) y DIPEA (260 µl, 1,5 mmol, 2,20 equiv.) y se agrega cloruro de metansulfonilo (54,2 µl, 0,71 mmol, 1,04 equiv.). La solución resultante se agita a rt hasta que se observa la conversión completa. La reacción se evapora y se extrae con DCM/agua. El solvente orgánico se evapora y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **G-3a** y **G-4a**.

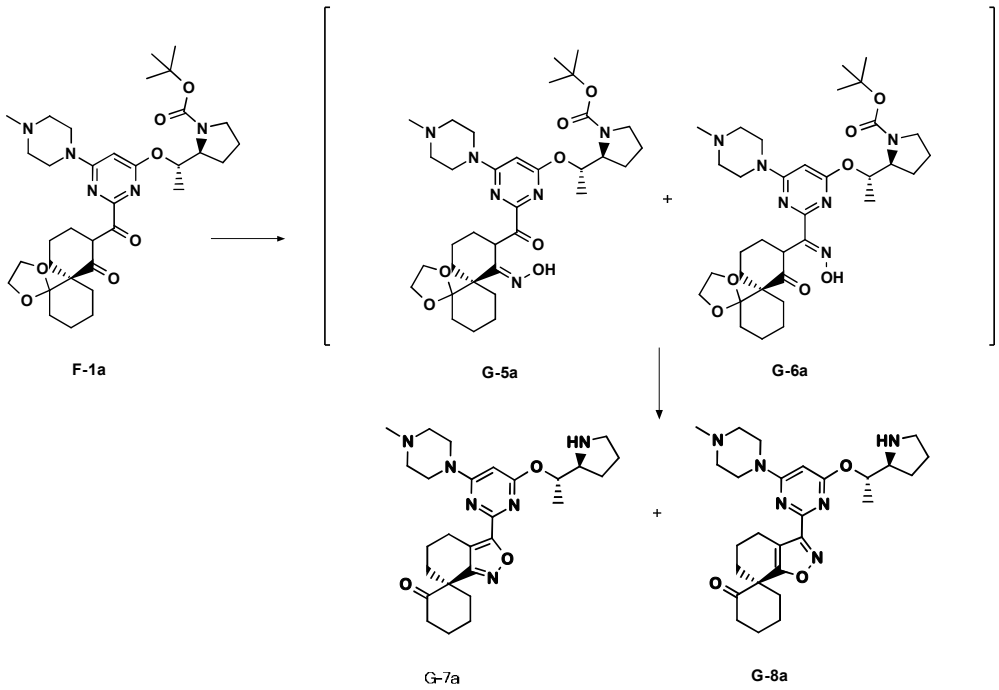
Los siguientes intermediarios **G-3** y **G-4** (Tabla 24) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 24

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
G-3a		1,42	750	M

G-4a		1,36	750	M
G-3b		1,00	608	C
G-3c		1,10	554	C

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-7a** y **G-8a**



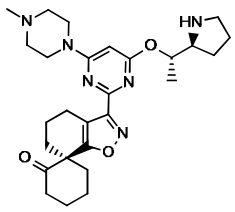
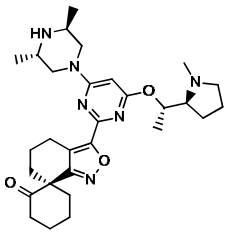
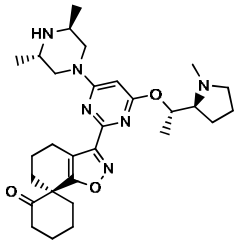
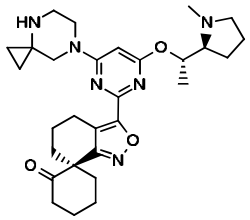
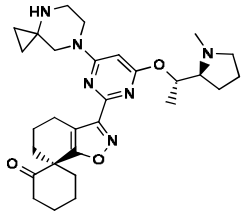
F-1a (541 mg, 0,843 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en dioxano (5 ml) y se agrega hidroxilamina (50 % en agua, 103 µl, 1,69 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agita durante la noche a 80 °C. Después de la conversión completa del material de inicio, la reacción se diluye con una solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado

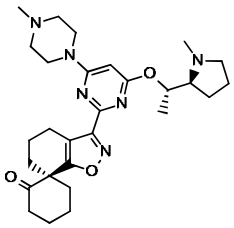
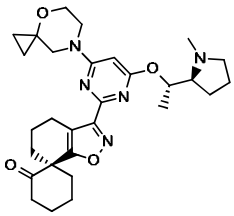
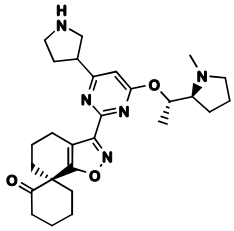
y se extrae con DCM (3x). La fase orgánica se combina, se seca, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo.

La mezcla de **G-5a** y **G-6a** crudos (116 mg, 0,18 mmol, 1 equiv.) se disuelve en dioxano (1,5 ml) y se agrega HCl (4 M en dioxano, 177 µl, 0,71 mmol, 4,00 equiv.). La reacción se agita durante 4 h a 60 °C. Después de la conversión completa, la mezcla se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **G-7a** y **G-8a**.

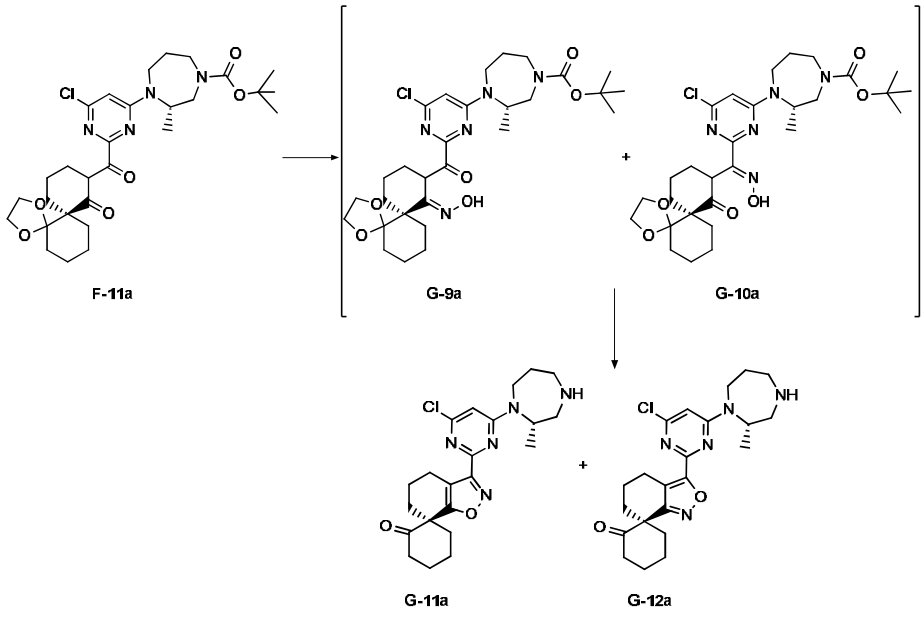
Los siguientes intermediarios **G-7** y **G-8** (Tabla 25) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 25

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
G-8a		0,63	495	C
G-7b		0,75	523	C
G-8b		1,35	523	A
G-7c		1,42	521	A
G-8c		1,36	521	A

G-8d		1,50	509	A
G-8e		0,81	522	C
G-8f		1,57	480	G

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-9a** y **G-10a**

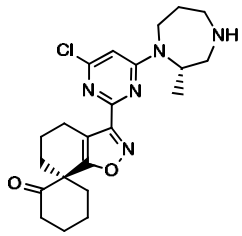
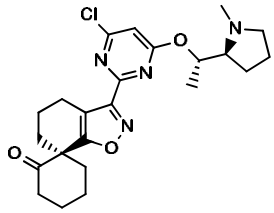
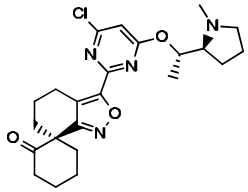
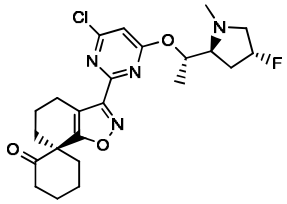
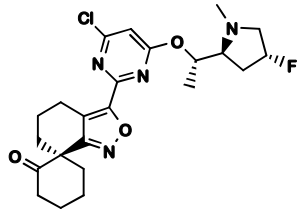


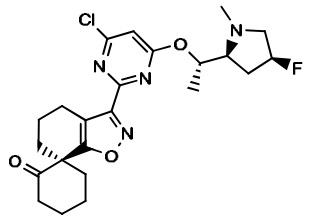
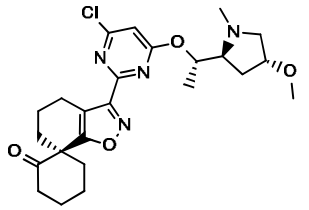
F-11a (1,10 g, 1,91 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en 1,4-dioxano (3 ml) y se agrega hidroxilamina (50 % en agua, 140 µl, 2,29 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agita durante la noche a rt. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se diluye con una solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado y se extrae tres veces con DCM. La fase orgánica se combina, se seca, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo.

La mezcla cruda de **G-9a** y **G-10a** (1,0 g, 1,68 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en 1,4-dioxano (6 ml) y se agrega HCl (4 M en agua, 2,11 ml, 8,44 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla de reacción se agita durante 3 h a rt. Después de la conversión completa, la reacción se diluye con una solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado y se extrae tres veces con DCM. La fase orgánica se combina, se seca, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se disuelve en ACN y agua, se filtra y se purifica mediante cromatografía de RP básica para obtener los productos deseados **G-11a** y **G-12a**.

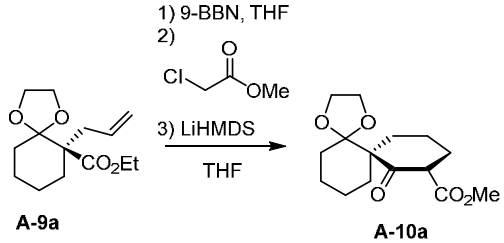
Los siguientes intermediarios **G-11** y **G-12** (Tabla 26) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 26

N.°	**Estructura**	**t_{ret} [min]**	**$[M+H]^+$**	**Método de HPLC**
G-11a		0,67	430	C
G-11b		1,57	445	A
G-12b		1,62	445	A
G-11c		1,52	463	A
G-12c		1,55	463	A

G-11d		1,65	463	H
G-11e		3,01	475	K

Procedimiento experimental para la síntesis de **A-10a**

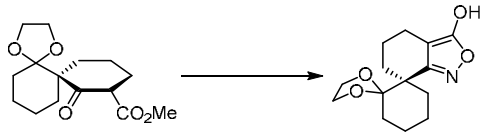


A-9a **A-10a**

Se carga un reactor seco y limpio con 9-BBN (387 ml, 193,5 mmol, 1,2 equiv., 0,5 M en THF) en nitrógeno. La solución se enfría hasta 0-5 °C para obtener una suspensión. Se agrega **A-9a** (41,0 g, 161,2 mmol) a 0-5 °C y se enjuaga con THF (20,5 ml). La mezcla se calienta hasta 20-23 °C en 1 h y se mantiene a 20-23 °C durante no menos de 1 h. Después de que la mezcla se enfría hasta -45 a -40 °C, se agrega cloroacetato de metilo en una porción seguido de la adición por goteo de LiHMDS (355 ml, 532,0 mmol, 3,3 equiv.) mientras se mantiene la temperatura por debajo de -35 °C. El lote luego se calienta hasta 20-23 °C en 1 h y luego se mantiene a 20-23 °C al menos durante 18 h. El lote se enfría hasta 5-10 °C, se agrega AcOH (30,4 ml, 3,3 equiv.) por debajo de 20 °C seguido de agua (41 ml) por debajo de 20 °C. Se agrega AcOH (30,4 ml, 3,3 equiv.) por debajo de 20 °C para alcanzar un pH de ~6-7- Se eliminan ~15-16 V de THF al vacío por debajo de 35 °C. Se agrega MTBE (246 ml) y agua (205 ml). Después de que se corta la fase para descartar la capa acuosa del fondo, la mezcla se enfría hasta 0-5 °C, se agrega una solución de percarbonato de sodio (37,2 g, 322,4 mmol, 2,0 equiv.) en agua (320 ml) por debajo de 20 °C. Tras 1 h a 20-23 °C, se agrega 20 % en peso de una solución de sulfito de sodio (31 ml). Después de 15 min a 20-23 °C, la capa acuosa del fondo se separa y descarta. La capa orgánica se lava con 5 % de solución de cloruro de amonio (123 ml) y agua (328 ml). La capa orgánica se trata con 5 % de carbono activado durante 30 min antes de la

filtración. Luego de que se eliminan ~4-5 V de solvente al vacío por debajo de 35 °C, el producto crudo **A-10a** (80 % de rendimiento, método de HPLC: C, t_{ret} = 0,84 min; $[M+H]^+$ = 283) se obtiene como un aceite naranja amarronado.

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-70a**

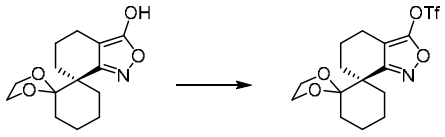


A-10a **G-70a**

Se carga un reactor con **A-10a** (45,5 g, 161,2 mmol), etanol (91,0 ml), NaOAc (39,7 g, 483,6 mmol, 3,0 equiv.), agua (45,5 ml) y $NH_2OH{\cdot}HCl$ (33,6 g, 483,6 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se calienta a 73-78 °C durante no menos de 16 h. Después de que el lote se enfría hasta 20-23 °C, se agrega agua (227,6 ml) durante 0,5 h. Luego, se agrega MTBE (136,5 ml) durante 0,5 h seguido de heptano (113,8 ml) durante 1 h. Tras 0,5 h a 20-23 °C, el sólido se recolectó mediante filtración. El sólido se lavó posteriormente con MTBE (45 ml) y agua (91,0 ml). El sólido se seca al vacío para obtener el producto **G-70a** como un sólido blancuzco (18,27 g, 93,2 % en peso) en 40 % de rendimiento.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 11,48 (br s, 1H), 4,04 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,60 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,92-1,76 (m, 4H), 1,69-1,39 (m, 8H). ESI-MS: m/z 266 $[M+H]^+$.

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-71a**

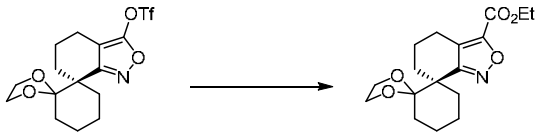


G-70a **G-71a**

Se carga un reactor limpio con **G-70a** (100,0 g, 376,9 mmol, 1,0 equiv.) y K_3PO_4 (240,0 g, 1130,8 mmol, 3,0 equiv.) en agua (499,0 g, 500,0 ml) y tolueno (432,5 g, 500,0 ml). La mezcla bifásica se agita para mezclarla suficientemente. Después de que la mezcla se enfría hasta 0~5 °C, se agrega Tf_2O (186,0 g, 110,9 ml, 659,6 mmol, 1,750 equiv.) con una bomba de jeringa durante 2 h por debajo de 5 °C. Después del corte de fase, la capa orgánica se filtra a través de un lecho de Celite con Na_2SO_4. Después de enjuagarlo con tolueno (50 ml), el producto crudo **G-71a** (149,8 g, 100 % de rendimiento) se usa directamente para la siguiente etapa.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3,95-3,91(m, 3H), 3,77-3,74 (m, 1H), 2,51-2,44 (m, 2H), 2,16-1,80 (m, 4H), 1,77-1,48 (m, 8H). ESI-MS: m/z 398 $[M+H]^+$.

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-72a**

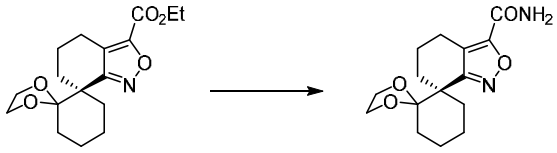


G-71a G-72a

Se carga un reactor autoclave seco y limpio con **G-71a** (750 g, 1,89 mol, 1 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (8,48 g, 37,7 mmol, 0,02 equiv.), rac-BINAP (23,5 g, 37,7 mmol, 0,02 equiv.), 2-MeTHF (3 l), EtOH (870 g, 18,9 mol, 10 equiv.) y DIPEA (293 g, 2,26 mol, 1,2 equiv.). El reactor se purga con nitrógeno (100 psi) dos veces y luego se purga con CO (100 psi) dos veces. El reactor se presuriza hasta 200 psi de CO y se calienta a 55-60 °C durante no menos de 12 h. La mezcla se transfiere a un reactor y el reactor autoclave se enjuaga con 2-MeTHF (0,75 l) en el reactor. La mezcla se lava con agua (3,75 l). Después de la filtración a través de una almohadilla de Celite corta, el solvente se elimina mediante destilación al vacío para obtener el producto crudo **G-72a** (531,9 g, 87,7 % de rendimiento), que se utiliza para la siguiente etapa sin purificación.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,38 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,95-3,85 (m, 3H), 3,76-3,73 (m, 1H), 2,85 (dt, J = 17,5, 5,5 Hz, 1H), 2,64 (ddd, J = 17,5, 9,6, 6,0 Hz, 1H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,04-1,88 (m, 3H), 1,78-1,45 (m, 8H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ESI-MS: m/z 322 $[M+H]^+$.

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-73a**



G-72a G-73a

Se carga un reactor seco y limpio con **G-72a** (482,0 g, 1,5 mol, 1 equiv.) y EtOH (3 V) y se destila al vacío ~3 V para eliminar 2-MeTHF residual de la etapa anterior de carbonilación. Se agrega EtOH (1,45 l) y NH_4OH (1,93 l). La mezcla se mantiene a 20-25 °C durante no menos de 15 h. Se agrega agua (1,69 l) durante 30 min. Después de 30 min a 20-25 °C, el sólido se recolecta y se lava con 1:2 de EtOH/agua (0,96 l) y agua (0,48 l). El sólido se suspende en 1:1 de MTBE/hexano (0,96 l) durante 1 h. El sólido se recolecta mediante filtración y se seca al vacío a 40-45 °C durante la noche para obtener el producto **G-73a** (332,4 g, 75,8 % de rendimiento, ≤0,5 % de contenido de agua en función de la titulación de Karl Fischer) como un sólido tostado.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,05 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 3,94-3,72 (m, 4H), 2,78 (dt, J = 17,1, 5,0 Hz, 1H), 2,54-2,48 (m, 1H), 2,20-2,14 (m, 1H), 1,93-1,78 (m, 3H), 1,70-

1,42 (m, 8H). ESI-MS: m/z 293 $[M+H]^+$.

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-74a**

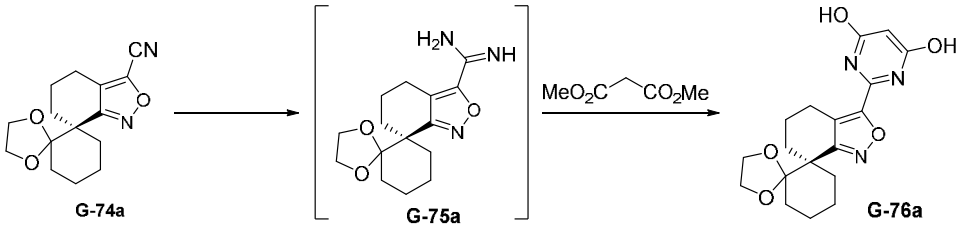


G-73a **G-74a**

Se carga un reactor seco y limpio con **G-73a** (383 g, 86,7 % en peso, 1,137 mol, 1 equiv.), MeCN (1,15 l) y piridina (216 g, 0,19 l, 2,4 equiv.). Después de que la mezcla se enfría hasta 0-5 °C, se agrega anhídrido trifluoroacético (287 g, 1,36 mol, 1,2 equiv.) por debajo de 5 °C. Tras 5 min a 0-5 °C, se agrega agua (1,54 l) por debajo de 15 °C. El producto se extrae con MTBE (1,92 l) y se lava con 5 % de solución de bicarbonato de sodio (1,15 l). La capa orgánica se filtra a través de una almohadilla de gel de sílice (380 g) y se enjuaga con MTBE (0,58 l). Después de la eliminación del solvente mediante destilación al vacío, el producto **G-74a** (421,8 g, 97,8 % de rendimiento) se obtiene como un aceite naranja amarronado.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3,98-3,85 (m, 3H), 3,80-3,75 (m, 1H), 2,72 (dt, J = 17,0, 5,2 Hz, 1H), 2,60 (ddd, J = 17,0, 9,5, 5,8 Hz, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 2,07-1,94 (m, 3H), 1,82-1,48 (m, 8H). ESI-MS: m/z 275 $[M+H]^+$.

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-76a**



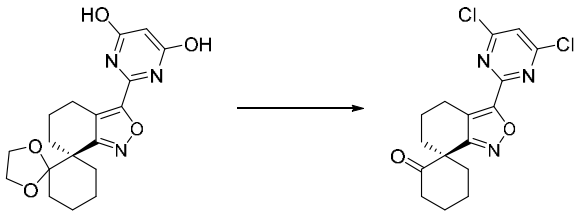
G-74a **G-75a** **G-76a**

Se carga un matraz seco con **G-74a** crudo (265 g, 72,3 % en peso, 698,4 mmol) en MeOH (1590 ml) y NaOMe cat. (8,0 ml, 25 % en MeOH, 34,9 mmol). La mezcla se agita a rt durante 1 h para lograr >99 % de conversión. Después de agregar NH_4Cl sólido (52,0 g, 977,8 mmol, 1,4 equiv.), la mezcla resultante se agita a rt para alcanzar >95 % de conversión (de lo contrario, se agrega más NH_4Cl). Después de agregar malonato de dimetilo (168 g, 1047,7 mmol, 1,5 equiv.) a rt, se agrega NaOMe (377 g, 25 % en MeOH, 2,5 equiv.). La mezcla resultante se calienta hasta reflujo durante 4 h para lograr >95 % de conversión. Después de que la mezcla se enfría hasta 23 °C, se agrega agua (795 ml) seguido de adición de 6N de HCl (349 ml) lentamente por debajo de 20 °C hasta alcanzar un pH ~3. A la suspensión se agrega MTBE (530 ml). Después de 1 h a rt, el sólido se recolecta mediante filtración, se lava

con 3 V de agua (796 ml) y MTBE (530 ml) para obtener el producto **G-76a** (178 g) como un sólido blancuzco con 71 % de rendimiento crudo. El producto crudo se utiliza directamente para la siguiente etapa.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5,82 (s, 1H), 3,96-3,74 (m, 4H), 2,74-2,70 (m, 1H), 2,62-2,59 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,12-1,90 (m, 3H), 1,80-1,48 (m, 8H). ESI-MS: m/z 360 $[M+H]^+$.

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-77a**

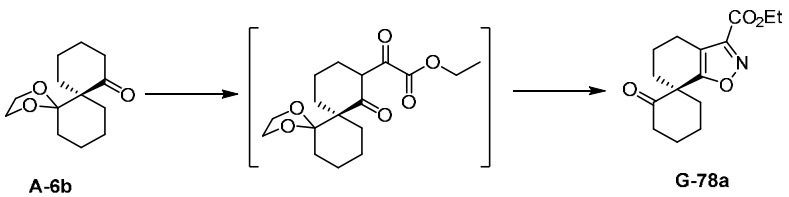


G-76a **G-77a**

Se carga un matraz seco con **G-76a** (80,0 g, 253,7 mmol), DMAP (4,0 g), cloruro de tetrametil amonio (4,0 g) y $POCl_3$ (400 ml). La mezcla se calienta a 80 °C durante 1,5 h para lograr >99 % de conversión. Se elimina el $POCl_3$ al vacío para obtener una suspensión amarilla clara espesa. Se agrega MTBE (160 ml). Luego, la mezcla se enfría hasta 5 °C. Se agrega agua (800 ml) lentamente. La suspensión blanca resultante se agita a 23 °C durante 1 h. El sólido se recolecta mediante filtración y luego se lava sucesivamente con agua (480 ml) y MTBE (160 ml). Luego de secarse al vacío a 60 °C durante la noche, se aíslan 84,3 g del producto **G-77a** como un sólido blanco en >99 % de pureza y ~93 % de rendimiento.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6): δ 8,05(s, 1H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,76-2,69 (m, 2H), 2,53-2,48 (m, 2H), 2,37-2,34 (m, 1H), 1,97-1,96 (m, 2H), 1,88-1,82 (m, 4H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,52-1,41(m, 1H). 13C NMR (125 MHz, DMSO-d6): δ 209,8, 164,3, 161,4, 157,3, 155,7, 120,8, 120,2, 50,3, 38,1, 37,5, 31,0, 26,6, 20,7, 19,9, 18,0. ESI-MS: m/z 353 $[M+H]^+$.

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-78a**



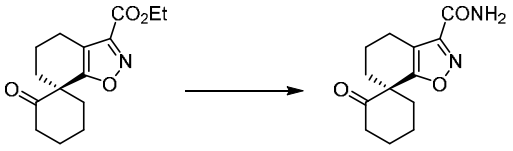
A-6b **G-78a**

Se carga un reactor seco y limpio con LiHMDS (1 M en THF) (406,4 kg, 456,1 mol, 1,1 equiv.). La solución se enfría hasta 0-5 °C, se agrega **A-6b** crudo (93,0 kg, 414,6 mol) por debajo de 5 °C y se enjuaga con THF (46,5 kg) para asistir en la transferencia. Después de 30 min a 0-5 °C, se agrega dietiloxalato (72,5 kg, 497,5 mol,

1,2 equiv.) por debajo de 5 °C. Luego de que la mezcla se calienta hasta 20-25 °C en 1 h, se mantiene a 20-25 °C durante no menos de 3 h. Después de que el lote se enfría hasta 10-15 °C, se agrega una solución de HCl enfriada [preparada mediante la adición de cloruro de acetilo (73,6 kg, 932,9 mol, 2,25 equiv.) a EtOH (293,9 kg) a 0-5 °C] al lote por debajo de 25 °C hasta alcanzar un pH final de ~6-7 de la suspensión amarilla. Se agrega $NH_2OH{\cdot}HCl$ sólido (28,8 kg, 414,4 mol, 1,05 equiv.) en una porción y la mezcla resultante se calienta hasta reflujo a 66-70 °C durante 6-10 h. Después, se elimina 5 V de solvente mediante destilación a reflujo a 66-70 °C. Se utiliza EtOH (73,5 kg) para eliminar el THF residual. Se agrega agua (372,0 kg) y EtOH (293,9 kg). Después de 3-6 h a 70-75 °C, la mezcla se enfría hasta 30-35 °C. Se siembra 0,5-1 % de cristales de **G-78a**. Después de 2-4 h a 30-35 °C, se agrega heptano (63,2 kg) en no menos de 1 h. Después de 60 min a 20-25 °C, se agrega agua (279,0 kg) durante 4-6 h. Después de 1 h a 20-25 °C, el sólido se recolecta y se lava con 1:2 de EtOH/agua (51,2 kg de EtOH y 130,2 kg de agua) y luego con heptano (63,2 kg) dos veces. El sólido se seca al vacío en corriente de nitrógeno para obtener el producto **G-78a** (93,0 kg) con 65 % de rendimiento.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,73 (dt, J = 16,8, 5,1 Hz, 1H), 2,64 (dt, J = 14,3, 6,0 Hz, 1H), 2,60-2,51 (m, 2H), 2,43-2,30 (m, 2H), 2,09-1,96 (m, 3H), 1,91-1,81 (m, 3H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ESI-MS: m/z 278 $[M+H]^+$.

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-79a**



G-78a **G-79a**

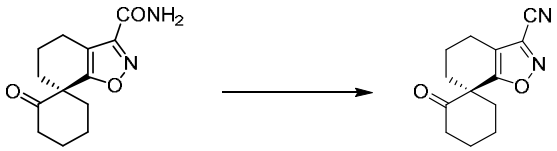
Se carga un reactor seco y limpio con **G-78a** (72,0 kg, 259,6 mol), EtOH (56,9 kg) y NH_4OH (ac.) (280,8 kg). La mezcla se mantuvo a 20-25 °C durante no menos de 16 h. Después de agregar agua (144,0 kg) durante 30 min, la suspensión se mantiene a 20-25 °C durante 30 min. El sólido se recolecta mediante filtración, se lava con 1:3 de EtOH/agua (28,5 kg de EtOH y 108 kg de agua) y luego con heptano (97,9 kg). Luego de secarse al vacío durante 1 h a 23 °C, el sólido se secó al vacío a 50-55 °C durante la noche para obtener el producto **G-79a** (61,4 kg, 87,2 % de rendimiento, relación enantiomérica ≥95:5 (254 nm), contenido de agua ≤0,5 % en función de la titulación de Karl Fischer).

Se carga un reactor seco y limpio con **G-79a** crudo (60,0 kg, 1,0 equiv.), 1,4-

dioxano (240,0 kg) y carbono activado (3,0 kg, 5 % en peso). La mezcla se agita a 55-65 °C durante 2-4 h. Después de la filtración a alta temperatura (55~65 °C), la torta de filtro se lava con 1,4-dioxano (33,0 kg). El filtrado se transfiere a un reactor limpio. La temperatura se ajusta hasta 45-55 °C y se agita a 45-55 °C durante 1-2 h. Se agrega agua (240,0 kg) durante 2 h. La temperatura se ajusta hasta 45-55 °C y se agita a 45-55 °C durante 1-2 h. La mezcla se enfría hasta 35-45 °C y se agita a 35~45 °C durante 2-4 h. Se agrega agua (87,0 kg) durante 4 h. La mezcla se enfría hasta 15-25 °C y se agita a 15-25 °C durante 12-14 h. El sólido se recolecta mediante centrifugación, se lava con agua (120,0 kg) y se seca al vacío a 50-55 °C durante la noche para obtener el producto **G-79a** (44,8 kg, 71 % de rendimiento) como un sólido entre amarillo claro y blancuzco. El isómero no deseado debería ser menor de 0,5 %.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,99 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,40-2,28 (m, 2H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,05-1,70 (m, 7H), 1,48-1,39 (m, 1H). ESI-MS: m/z 249 $[M+H]^+$.

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-80a**



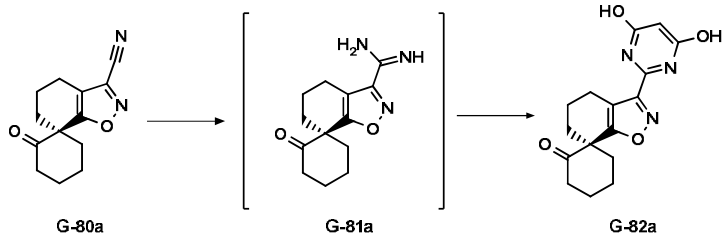
G-79a **G-80a**

Se carga un reactor seco y limpio con **G-79a** (40,0 kg, 161,1 mol), MeCN (96,0 kg) y piridina (30,8 kg, 386,6 mol, 2,4 equiv.). Después de que la mezcla se enfría hasta 0-5 °C, se agrega TFAA (40,8 kg, 193,3 mol, 1,2 equiv.) lentamente por debajo de 5 °C. Luego de 5 min a 0-5 °C, se agrega agua (120,0 kg) durante 30 min a 0-5 °C y se cultiva con 0,5 % de cristales de **G-80a**. Después de 15 min a 0-5 °C, se agrega agua (120,0 kg) durante 30 min. Luego de 30 min a 0-5 °C durante 30 min, el sólido se recolecta mediante filtración, se lava con 1:3 de MeCN/agua (15,6 de acetonitrilo y 60.0 kg de agua) y, luego, con agua (80,0 kg). El sólido se seca al vacío para obtener el producto crudo (33,0 kg, 93,6 % de rendimiento) como un sólido tostado.

Se carga un reactor seco y limpio con **G-80a** crudo (32,5 kg, 1,0 equiv.) y MTBE (48,1 kg), la suspensión se agita a 20-25 °C durante 30 min. Se agrega heptano (132,6 kg) durante 1 h. Tras 30 min a 20-25 °C, el sólido se recolecta, se seca al vacío para obtener el producto **G-80a** (26,6 kg, 82,0 % de rendimiento) como un sólido blanco con una relación enantiomérica >99:1 (254 nm) y <98 % de pureza (220 nm).

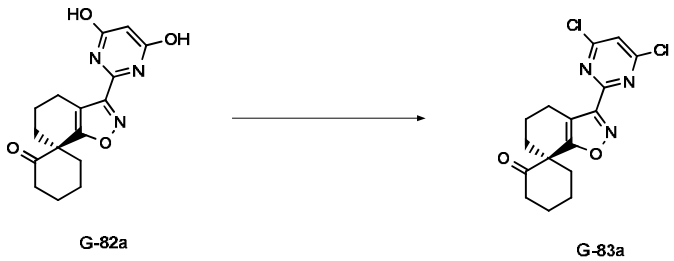
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 2,83-2,73 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 3H), 2,34-2,20 (m, 2H), 2,06-1,75 (m, 7H), 1,53-1,43 (m, 1H). ESI-MS: m/z 231 $[M+H]^+$.

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-82a**



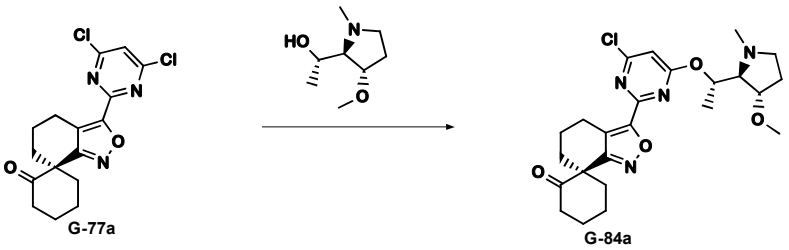
A una solución agitada de **G-80a** (25,0 g, 108,6 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (150 ml) se agrega NaOMe (30 % en MeOH, 4,89 g, 27,1 mmol, 0,25 equiv.) y la mezcla resultante se agita durante 2 h a rt. Luego, se agrega NH_4Cl (6,39 g, 119,4 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla se agita durante 16 h a rt. Después de la conversión completa hasta la amidina deseada, la mezcla se filtra a través de un lecho de Celite y se concentra. El residuo se disuelve en DMF (125 ml) y se agregan 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (32,3 g, 212,3 mmol, 2,1 equiv.) y malonato de dietilo (13,4 g, 101,1 mmol, 1,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla resultante se agita durante 16 h a 90 °C. Después de la conversión completa, se agrega agua helada, la mezcla se acidifica con 1 N de HCl y el precipitado se recolecta mediante filtración. El precipitado se seca a presión reducida, lo que produce **G-82a** crudo (método de HPLC: H, t_{ret} = 1,51 min; [M+H] = 316) que se usa para la siguiente etapa sin purificación.

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-83a**



G-82a (10,0 g, 30,1 mmol, 1,0 equiv.) y $POCl_3$ (48,0 g, 310,0 mmol, 10,3 equiv.) se combinan a 0 °C y se agitan durante 5 min. Se agrega DIPEA (8,2 g, 63,2 mmol, 2,1 equiv.) y la mezcla resultante se agita durante 3 h a 80 °C. Después de la conversión completa, se agrega lentamente agua helada (1 l) a la mezcla a 0 °C y luego la mezcla se deja que alcance la rt y se agita durante 1 h. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y hexano y se secó al vacío para obtener **G-83a** (método de HPLC: H, t_{ret} = 2,22 min; [M+H] = 352/354). El producto crudo se usa para la siguiente etapa sin purificación.

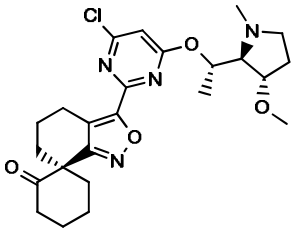
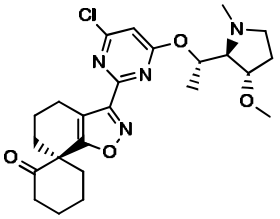
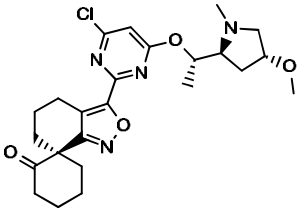
Procedimiento experimental para la síntesis de **G-84a**

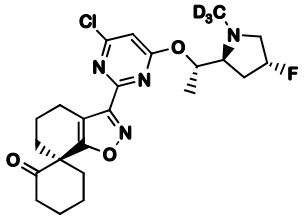


B-5d (694 mg, 4,09 mmol, 1,2 equiv.) se disuelve en THF seco (13 ml) y se enfría hasta 0 °C. Se agrega LiHMDS (1,0 M en THF, 5,11 ml, 5,11 mmol, 1,5 equiv.) por goteo a 0 °C y la mezcla se agita durante 15 min adicionales. Se disuelve **G-77a** (1,20 g, 3,41 mmol, 1,0 equiv.) en THF seco (13 ml) y se agrega por goteo a 0 °C. La mezcla se agita durante 1,5 h a 65 °C. Después de la conversión completa, la mezcla se diluye con una solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado y se extrae tres veces con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se filtran y se concentran a presión reducida para obtener **G-84a**. El producto crudo se usa para la siguiente etapa sin purificación.

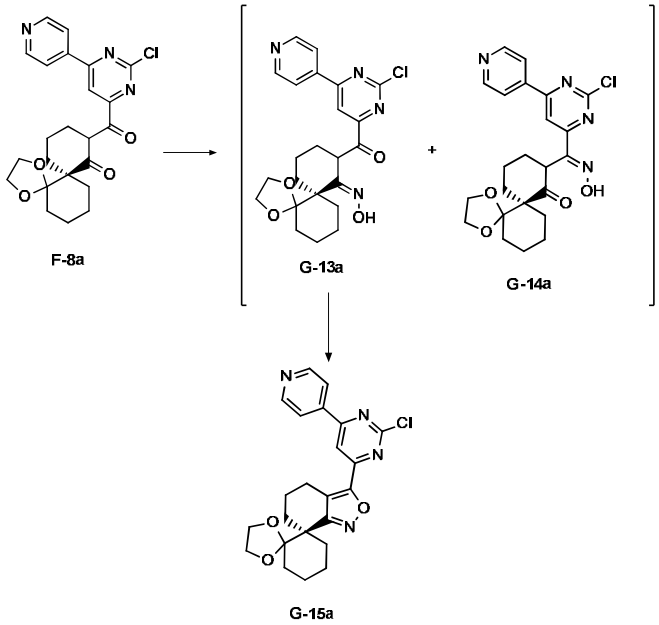
Los siguientes intermediarios **G-84** (Tabla 27) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 27

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
G-84a		0,89	475	C
G-84b		1,52	475	A
G-84c		1,52	475	A

G-84d		2,10	466	G

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-15a**

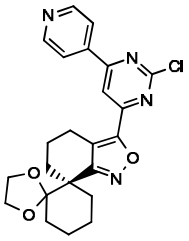
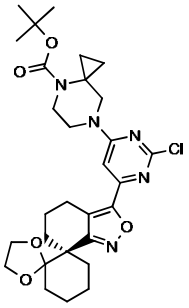
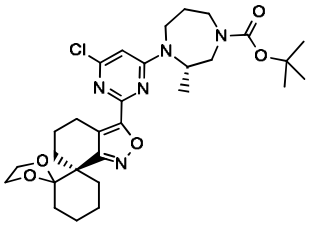


F-8a (356 mg, 0,804 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en dioxano (2 ml) y se agrega solución de hidroxilamina (50 % en agua, 98,6 µl, 1,61 mmol, 2,0 equiv.). La solución resultante se agita a 40 °C hasta que se observa la conversión completa. Los solventes se evaporan y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **G-13a** (**G-14a** se observa como un subproducto y se separa mediante cromatografía). **G-13a** (136.0 mg, 0,29 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en DCM (2 ml) y DIPEA (114,38 µl, 0,65 mmol, 2,2 equiv.) y se agrega cloruro de metansulfonilo (34,2 µl, 0,45 mmol, 1,5 equiv.). La solución resultante se agita a rt hasta que se observa la conversión completa. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se extrae con DCM (3x) y agua. El solvente orgánico se evapora y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **G-15a**.

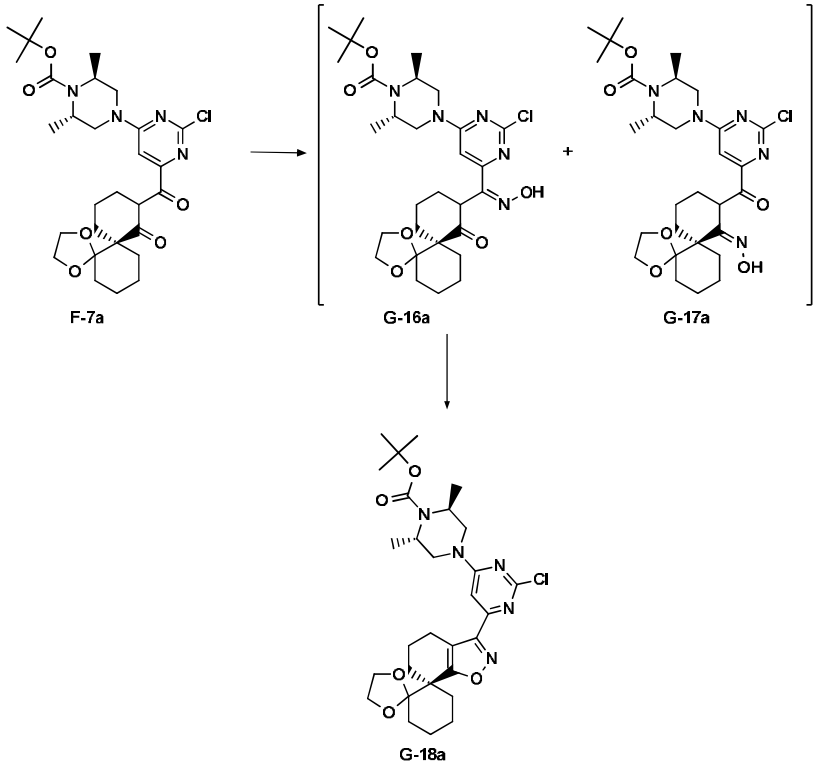
Los siguientes intermediarios **G-15** (

Tabla 28) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 28

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
G-15a		1,64	439	A
G-15b		1,89	572	A
G-15c		0,99	574	C

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-18a**

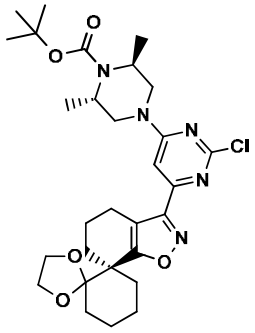
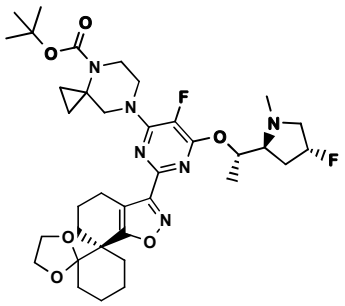
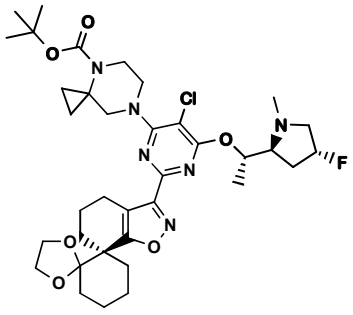


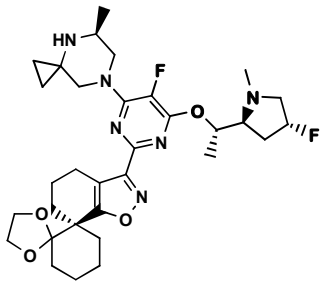
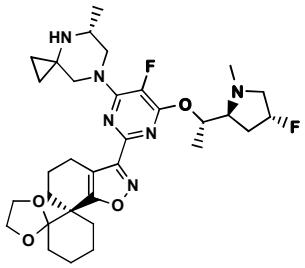
F-7a (740 mg, 1,28 mmol, 1,00 equiv.) se disuelve en piridina (5,0 ml), se agrega clorhidrato de hidroxilamina (135 mg, 1,92 mmol, 1,5 equiv.) y la solución se agita a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta rt, la mezcla de reacción se acidifica con 2 M de HCl y se extrae con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavan con 1 M de HCl, los solventes se evaporan y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de NP para obtener **G-16a**. **G-17a** se observa como un subproducto y no se aísla.

G-16a (425 mg, 0,65 mmol, 1,00 equiv.) se disuelve en ácido acético (1,0 ml) y se agita a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se inactiva con Na_2CO_3 saturado. La suspensión se extrae con DCM, la fase orgánica se separa, se evapora y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de NP para obtener **G-18a**.

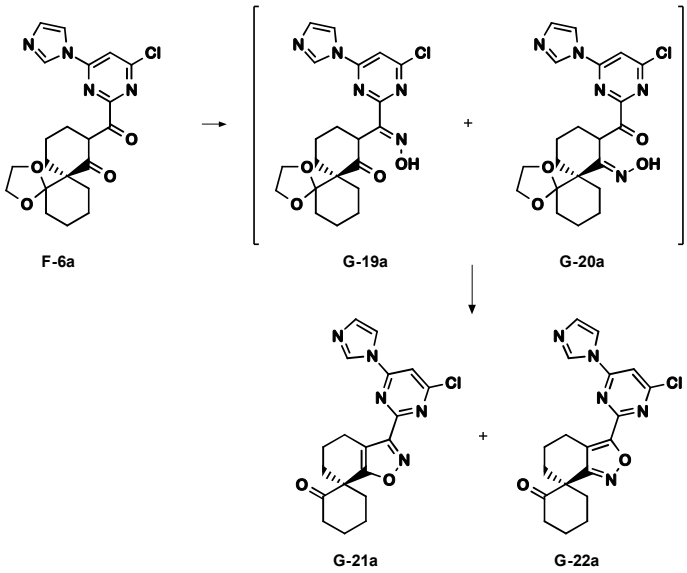
Los siguientes intermediarios **G-18** (Tabla 29) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 29

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
G-18a		1,89	574	A
G-18b		1,32	701	B
G-18c		1,34	717	B

G-18d		1,15	615	B
G-18e		1,13	615	B

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-21a**



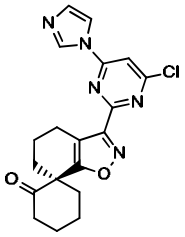
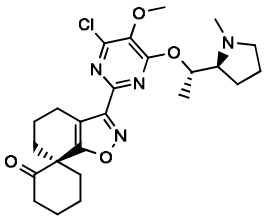
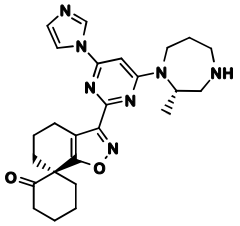
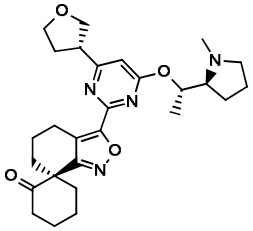
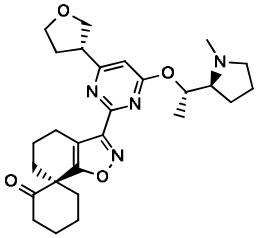
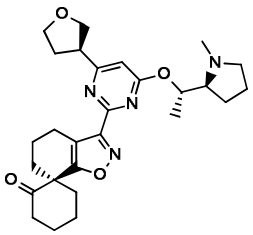
F-6a (1,98 g, 4,60 mmol, 1 equiv.) se disuelve en dioxano (40 ml) y se agregan MeOH (10 ml), ácido fórmico (250 µl, 6,63 mmol, 1,44 mmol) y solución de hidroxilamina (50 % en agua, 310 µl, 5,05 mmol, 1,44 equiv.) y se agita durante la noche. Después de la conversión completa, la reacción se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de NP para obtener el producto **G-19a** y **G-20a**.

G-19a (350 mg, 0,78 mmol, 1.00 equiv.) se disuelve en HCl (4 M en dioxano, 2,5 ml) y se agita durante 5 min a rt. Luego, se agrega HCl (4 M, 2,5 ml) y la reacción se agita durante 30 min a rt. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se basifica con $NaHCO_3$ y se extrae con DCM. La fase orgánica combinada

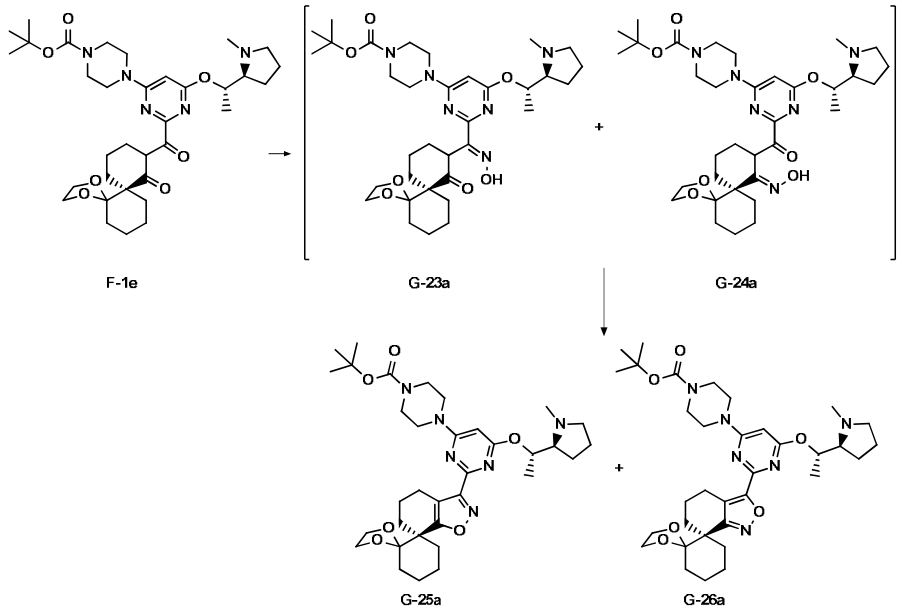
se concentra a presión reducida para obtener el producto **G-21a**.

Los siguientes intermediarios **G-21** y **G-22** (Tabla 30) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 30

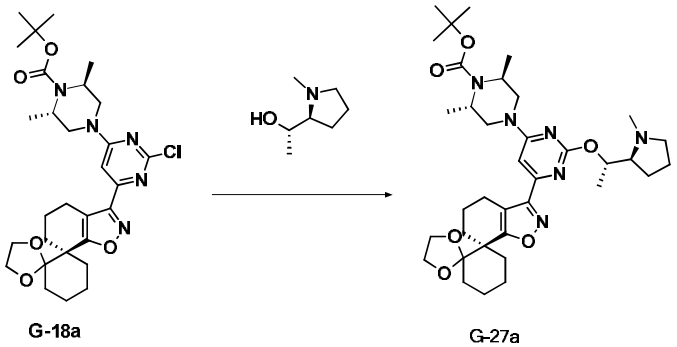
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
G-21a		0,63	384	C
G-21b		1,59	537	H
G-21c		1,19	462	A
G-22d		1,54	481	A
G-21d		0,79	481	C
G-21e		0,76	481	C

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-25a**



F-1e (350 mg, 0,54 mmol, 1,00 equiv.) se disuelve en piridina (3 ml) y se agrega clorhidrato de hidroxilamina (56,9 mg, 0,81 mmol, 1,5 equiv.). La reacción se agita durante 3 d a 90 °C. Después de que se observa la conversión completa del material de inicio, la reacción se concentra a presión reducida y se extrae con $NaHCO_3$/DCM. La fase orgánica combinada se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **G-25a**. **G-26a** se observa como un subproducto menor y no se aísla (método de HPLC: C, t_{ret} = 1,01 min; [M+H] = 639).

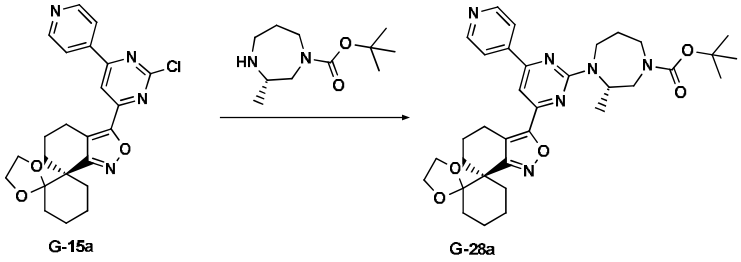
Procedimiento experimental para la síntesis de **G-27a**



Se disuelven (1*S*)-1-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etan-1-ol (1,78 g, 10,5 mmol, 3.0 equiv.) y ter-butóxido de potasio (1,17 g, 10,5 mmol, 3,0 equiv.) en 1,4-dioxano (500 ml) y se agitan a 50 °C durante 30 min. Se agrega **G-18a** (2,0 g, 3,48 mmol, 1 equiv.), y la solución se agita a 85 °C durante 3 h. El solvente se evapora y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de NP para obtener **G-27a** (método de

HPLC: A, t_{ret} = 1,92 min; [M+H] = 667).

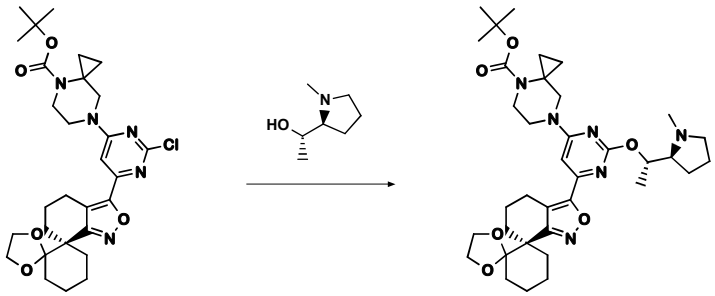
Procedimiento experimental para la síntesis de **G-28a**



G-15a G-28a

G-15a (114 mg, 0,260 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en DMSO (1 ml) y se agrega DIPEA (90,4 µl, 0,519 mmol, 2,0 equiv.). Luego, se agrega (S)-*ter*-butil-3-metil-1,4-diazepan-1-carboxilato (121 mg, 0,545 mmol, 2,1 equiv.) a la mezcla de reacción y se agita a 70 °C durante 17 h hasta que se observa la conversión completa de los materiales de inicio. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae tres veces con DCM. El solvente orgánico se evapora y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **G-28a** (método de HPLC: C, t_{ret} = 1,06 min; [M+H] = 617).

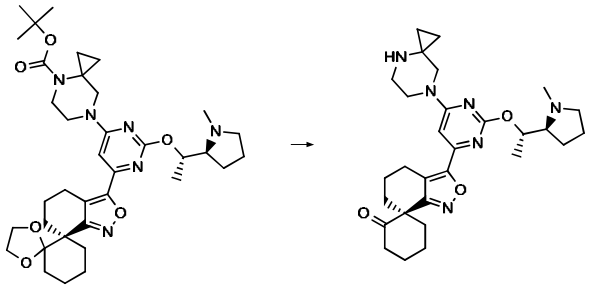
Procedimiento experimental para la síntesis de **G-29a**



G-15b G-29a

Se disuelven (1*S*)-1-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etan-1-ol (122 mg, 0,865 mmol, 3,0 equiv.) y ter-butóxido de potasio (97,0 mg, 0,865 mmol, 3,0 equiv.) en THF (2 ml) y se agitan a 50 °C durante 30 min. Se agrega **G-15b** (165 mg, 0,28 mmol, 1 equiv.) y la solución se agita a 85 °C durante 3 h. El solvente se evapora y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **G-29a** (método de HPLC: C, t_{ret} = 1,12 min; [M+H] = 665).

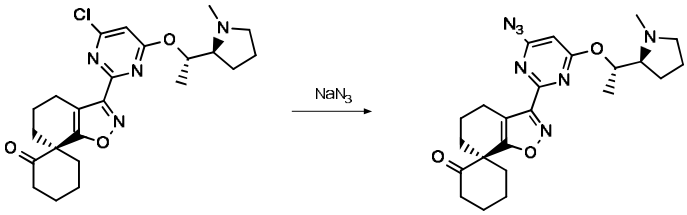
Procedimiento experimental para la síntesis de **G-30a**



G-29a G-30a

G-29a (183 mg, 275 µmol, 1.0 equiv.) y HCl (8 M, 172 µl, 1,38 mmol, 5,0 equiv.) se disuelven en MeOH (2,0 ml) y se agitan a 60 °C hasta la conversión total. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se extrae con EtOAc/$NaHCO_3$. La fase orgánica combinada se concentra a presión reducida para obtener **G-30a** (método de HPLC: A, t_{ret} = 1,41 min; [M+H] = 521).

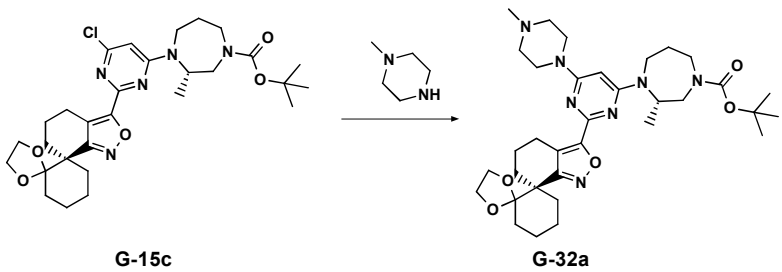
Procedimiento experimental para la síntesis de **G-31a**



G-11b G-31a

G-11b (3,00 g, 6,45 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en DMF (7 ml), se agrega azida de sodio (504 mg 7,74 mmol, 1,2 equiv.) y la reacción se agita durante 18 h a 50 °C. Después de la conversión completa del material de inicio, la reacción se enfría hasta rt y se extrae con DCM/agua. La fase orgánica combinada se concentra a presión reducida para obtener **G-31a** (método de HPLC: C, t_{ret} = 0,88 min; [M+H] = 452).

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-32a**

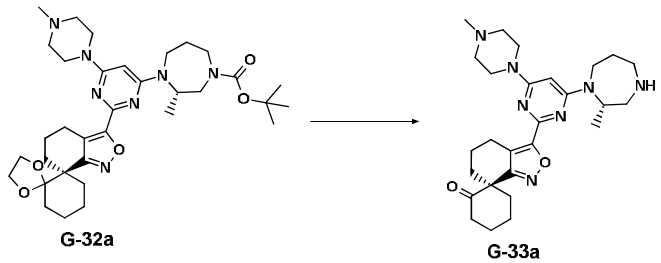


G-15c G-32a

G-15c (80,0 mg, 0,139 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en DMSO (1 ml) y DIPEA (47,4 µl, 0,279 mmol, 2,0 equiv.) y se agrega N-metilpiperazina (20,9 mg, 0,209 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agita a 90 °C hasta que se observe conversión

completa. La mezcla se diluye con una solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado y se extrae tres veces con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en ACN y se purifica mediante cromatografía de RP básica (elución de gradiente: de 40 % a 98 % de ACN en agua) para obtener el producto deseado **32a** (método de HPLC: C, t_{ret} = 0,953 min; $[M+H]^+$ = 638).

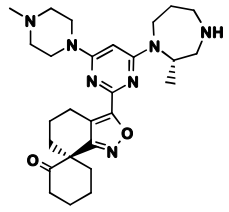
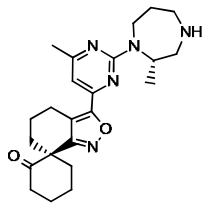
Procedimiento experimental para la síntesis de **G-33a**

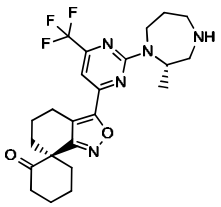
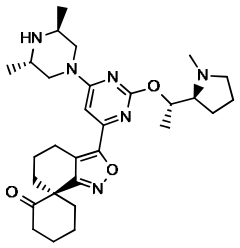


G-32a (139 mg, 0,225 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en dioxano (1 ml) y se agrega solución de HCl (2 M en agua, 0,79 ml, 1,58 mmol, 7,0 equiv.). La solución resultante se agita a 60 °C durante 2 h hasta que se observa la conversión completa de los materiales de inicio. La mezcla de reacción se diluye con solución ac. de $NaHCO_3$ saturado y se extrae tres veces con DCM. El solvente orgánico se evapora y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **G-33a**.

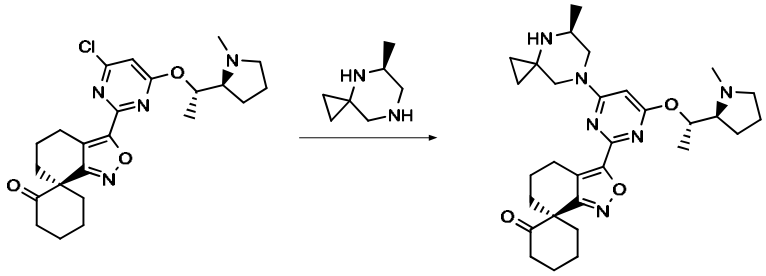
Los siguientes intermediarios **G-33** (Tabla 31) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 31

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
G-33a		1,46	494	A
G-33b		1,42	410	A

G-33c		0,88	464	C
G-33d		1,60	523	A

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-34a**



G-12b **G-34a**

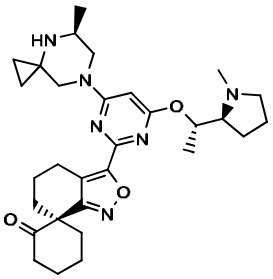
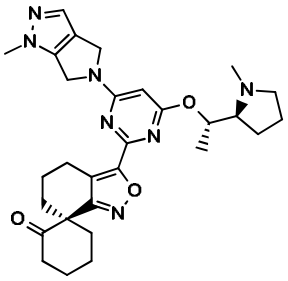
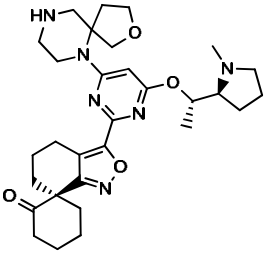
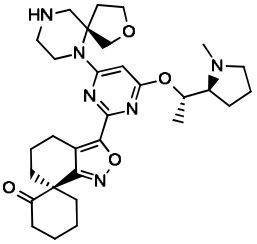
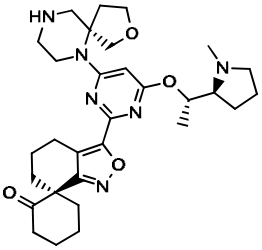
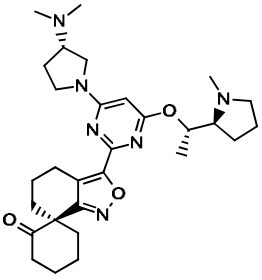
G-12b (100 mg, 0,22 mmol, 1,0 equiv.), 2 HCl de (S)-5-metil,4,7-diazaespiro[2.5]octano (141 mg, 0,67 mmol, 3,0 equiv.) y DIPEA (230 µl, 0,67 mmol, 6,0 equiv.) se disuelven en DMSO (1 ml). La reacción se agita durante 18 h a 90 °C. Después de que se completa la reacción, el solvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía de RP básica para obtener el producto deseado **G-34a**.

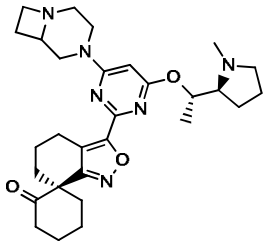
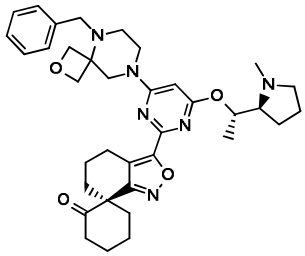
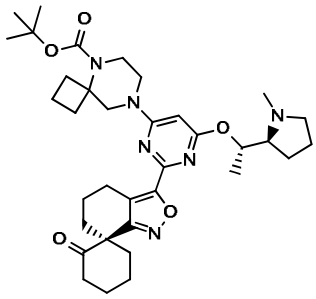
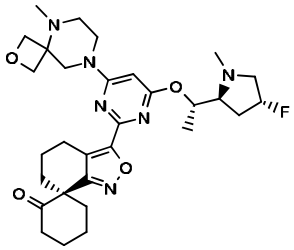
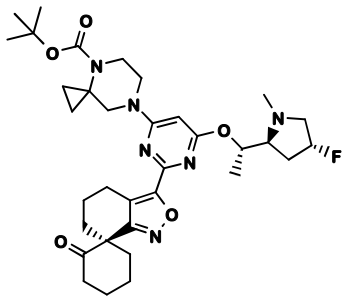
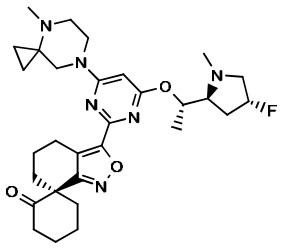
Los siguientes intermediarios **G-34** (

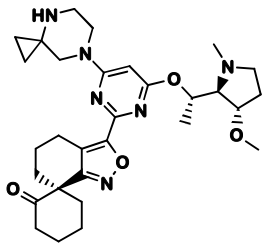
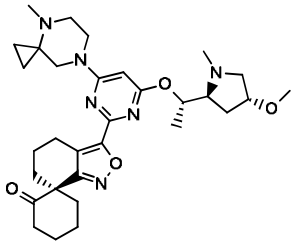
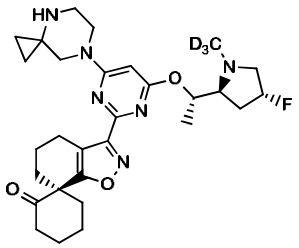
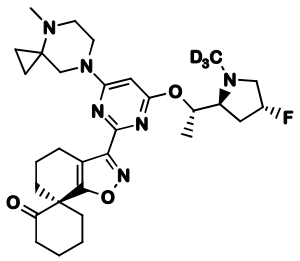
Tabla 32) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

La mezcla diastereomérica **G-34c** se puede separar mediante HPLC quiral (Chiralpack IE, 250 x 20 mm, 5 µ; solvente: etanol/heptano 60:40 + 0,1 % de dietilamina) para obtener **G-34c1** (que se eluye primero como pico 1) y **G-34c2** (que se eluye después como pico 2).

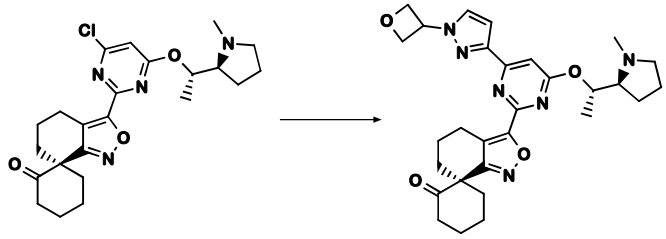
Tabla 32

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
G-34a		1,51	535	A
G-34b		0,81	532	C
G-34c		1,33	551	A
G-34c1		2,12		R
G-34c2		2,82		R
G-34d		1,53	523	A

G-34e		0,71	521	C
G-34f		0,99	627	C
G-34g		1,08	635	C
G-34h		1,01	569	B
G-34i		1,24	639	B
G-34j		1,10	553	B

G-34k		1,02	551	B
G-34l		1,06	565	B
G-34m		0,99	542	B
G-34n		1,05	556	B

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-35a**



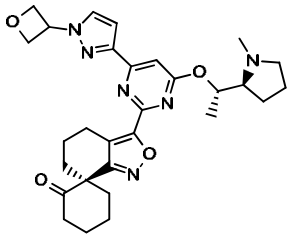
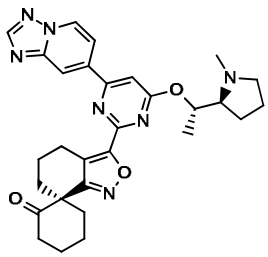
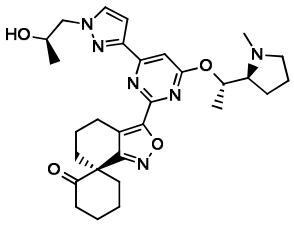
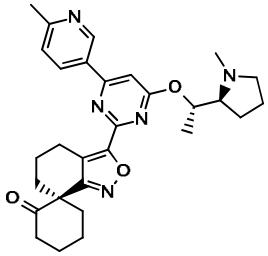
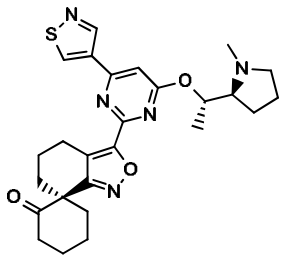
G-12b **G-35a**

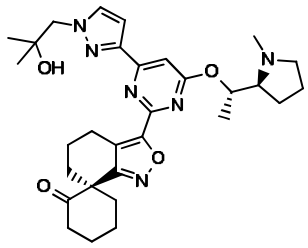
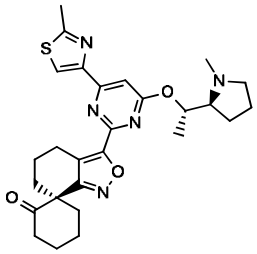
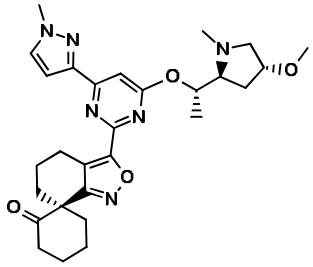
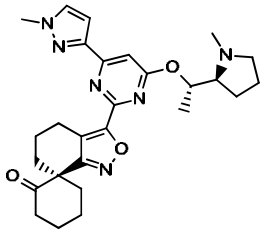
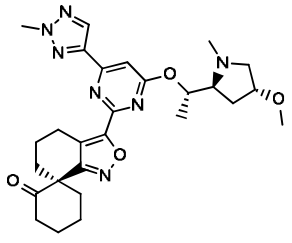
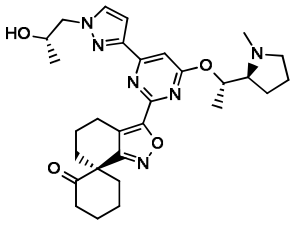
G-12b (140 mg, 0,31 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en dioxano (2 ml). Se agrega ácido [1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-3-il] borónico (**B-9c**) (66,3 mg, 0,38 mmol, 1,19 equiv.), XPHOS PD G3 (29,9 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.) y carbonato de cesio (400 µl, 0,80 mmol, 2,54 equiv.). La reacción se agita durante 10 min a 80 °C en una atmósfera de argón. Después de que se observa la conversión completa, la reacción se extrae con DCM/agua. La fase orgánica combinada se concentra a presión reducida, se

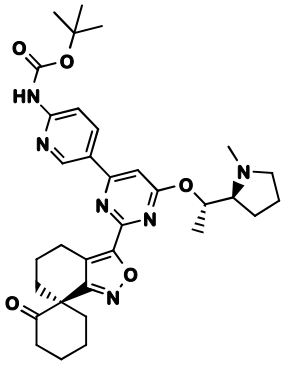
disuelve en ACN/agua y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **G-35a**.

Los siguientes intermediarios **G-35** (Tabla 33) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

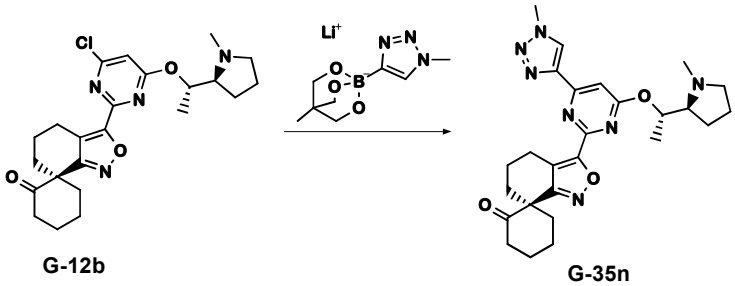
Tabla 33

N.°	**Estructura**	**t_{ret} [min]**	**$[M+H]^+$**	**Método de HPLC**
G-35a		0,81	533	C
G-35b		1,45	528	A
G-35c		0,74	535	C
G-35d		1,55	502	A
G-35e		0,86	494	C

G-35f		0,81	549	C
G-35g		1,70	508	A
G-35h		0,78	521	C
G-35i		1,51	491	A
G-35j		0,81	522	C
G-35k		0,76	535	C

G-35l		1,02	603	C

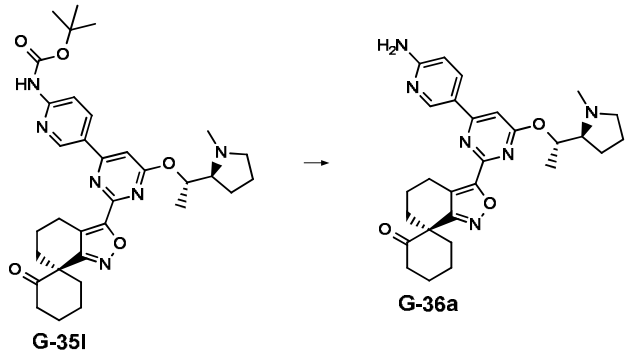
Procedimiento experimental para la síntesis de **G-35n**



G-12b **G-35n**

G-12b (118 mg, 0,27 mmol, 1,0 equiv.) y ácido 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-borónico formaron complejo con sal de 1,1,1-tris(hidroximetil)etano de litio (69,0 mg, 0,32 mmol, 1,20 equiv.). DCM de $Pd(dppf)Cl_2$ (45,6 mg, 0,05 mol, 0,20 equiv.) se disuelve en dioxano (1,5 ml) y carbonato de cesio (190 mg, 0,58 mol, 2,2 equiv.) disuelto en agua (165 µl) y se agregan a la reacción. La reacción se agita durante 18 h a 90 °C. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se filtra y se extrae con DCM (3x). La fase orgánica combinada se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **G-35n** (método de HPLC: A, t_{ret} = 1,41 min; [M+H] = 492).

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-36a**

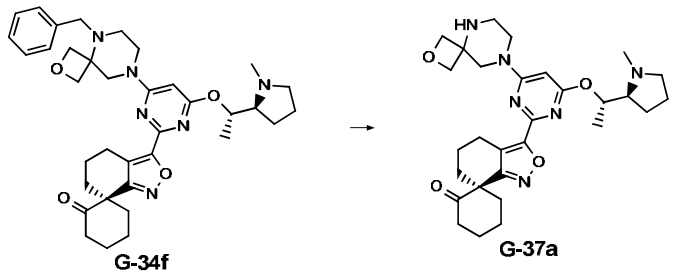


G-35l **G-36a**

G-35l (61,0 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en dioxano (1 ml) y se agrega HCl (4 M, 101 µl, 0,4 mmol, 4,0 equiv.). La reacción se agita durante 3 h a 50 °C.

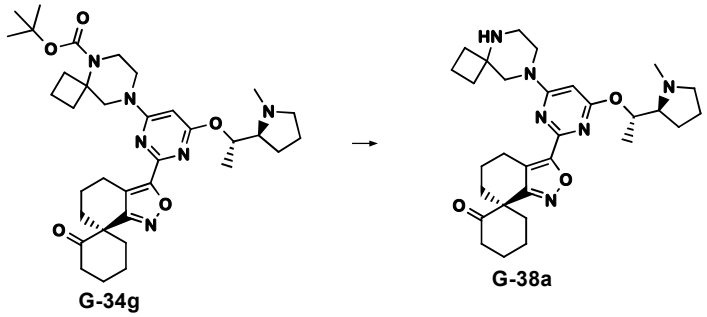
Después del consumo completo del material de inicio, la reacción se inactiva mediante la adición de $NaHCO_3$ y se extrae con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se disuelve en ACN y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **G-36a** (método de HPLC: C, t_{ret} = 0,72 min; [M+H] = 503).

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-37a**



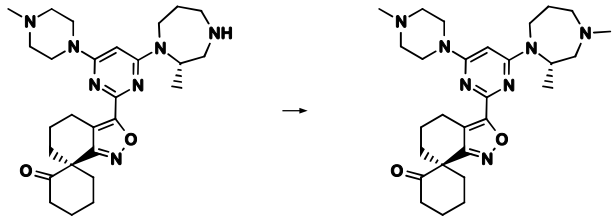
G-34f (157 mg, 0,25 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en MeOH (2 ml) y se agrega paladio (10 % en carbono, 26,7 mg, 0,1 equiv.). La reacción se agita durante 17 h a rt en 5 bar de atmósfera de hidrógeno. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en DMF y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto **G-37a** (método de HPLC: C, t_{ret} = 0,67 min; [M+H] = 537).

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-38a**



G-34g (185 mg, 0,29 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en DCM (3 ml) y se agrega TFA (110 µl, 1,48 mmol, 5,07 equiv.). La reacción se agita durante 20 h a 40 °C. Después de la conversión completa del material de inicio, la reacción se concentra a presión reducida, se basifica, se disuelve en DMSO y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto **G-38a** (método de HPLC: C, t_{ret} = 0,80 min; [M+H] = 535).

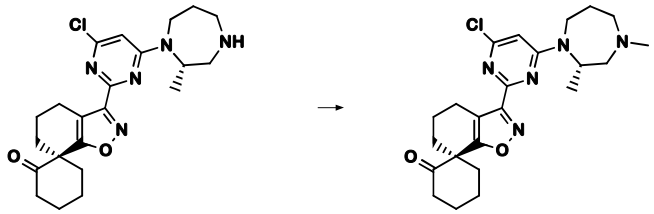
Procedimiento experimental para la síntesis de **G-39a**



G-33a G-39a

G-33a (52,0 mg, 0,105 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en DCM (2 ml) en argón y se enfría hasta 0 °C. Se agrega formaldehído (9,47 µl, 0,126 mmol, 1,2 equiv.) seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (94,0 mg, 0,443 mmol, 4 equiv.). La solución se agita durante 30 min a 0 °C. Después del consumo por completo del material de inicio, la reacción se inactiva mediante la adición de agua. La fase acuosa se extrae con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **G-39a** (método de HPLC: C, t_{ret} = 0,72 min; $[M+H]^+$ = 508).

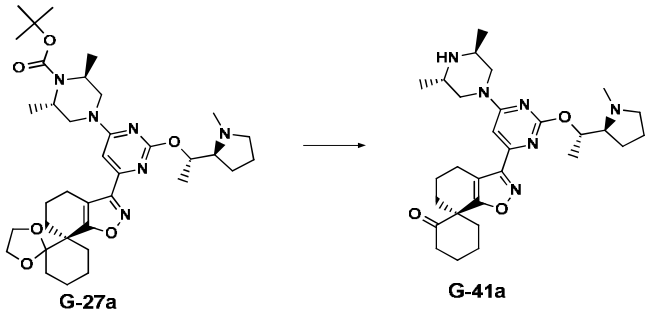
Procedimiento experimental para la síntesis de **G-40a**



G-11a G-40a

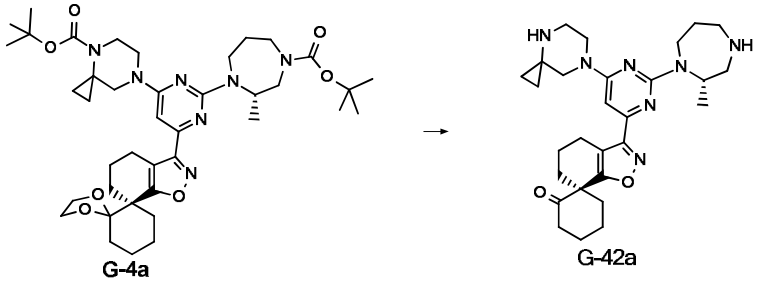
G-11a (500 mg, 1,07 mmol, 1,00 equiv.) se disuelve en MeOH (10 ml) y formaldehído (403 µl, 5,36 mmol, 5 equiv.) y se agrega ácido acético (27 µl, 0,54 mmol, 0,50 equiv.) seguido de la adición de cianoborohidruro de sodio (142 mg, 2,14 mmol, 2,00 equiv.). La solución se agita durante 1 h a rt. Después del consumo por completo del material de inicio, la reacción se inactiva mediante la adición de agua y $NaHCO_3$ saturado. La fase acuosa se extrae con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se disuelve en ACN y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **G-40a** (método de HPLC: A, t_{ret} = 1,39 min; $[M+H]^+$ = 444).

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-41a**



G-27a (1,00 g, 1,50 mmol, 1,00 equiv.) se disuelve en DCM (3,0 ml), se agrega TFA (500 µl, 6,48 mmol, 4,32 equiv.) y la solución se agita a 50 °C durante 1 h. Los solventes se evaporan y el residuo resultante se disuelve en DCM y Na_2CO_3 acuoso saturado. La fase orgánica se separa y la fase acuosa restante se extrae con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio, los solventes se evaporan y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **G-41a** (método de HPLC: A, t_{ret} = 1,34 min; $[M+H]^+$ = 523).

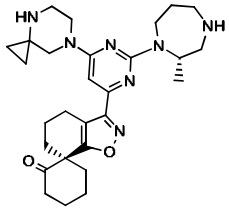
Procedimiento experimental para la síntesis de **G-42a**

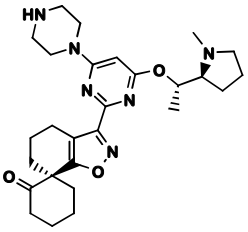
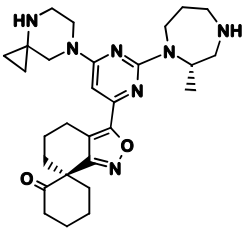


G-4a (114 mg, 0,152 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en dioxano (2 ml) y se agrega 2 M de solución de HCl ac. (0,38 ml, 0,76 mmol, 5,0 equiv.). La solución resultante se agita a 60 °C durante 2 h hasta que se observa la conversión completa de los materiales de inicio. La mezcla de reacción se diluye con solución ac. de $NaHCO_3$ saturado y se extrae tres veces con DCM. El solvente orgánico se evapora y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **G-42a**.

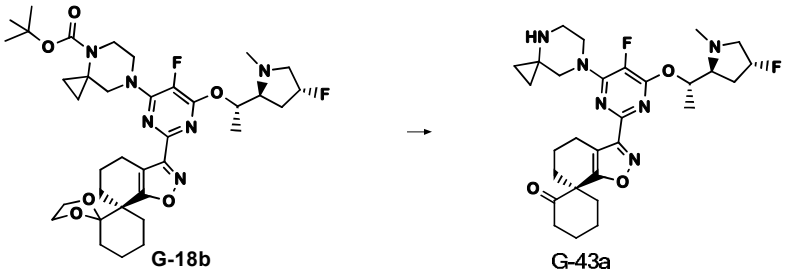
Los siguientes intermediarios **G-42** (Tabla 34) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 34

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
G-42a		1,29	506	A

G-42b		1,28	495	A
G-42c		1,39	506	A

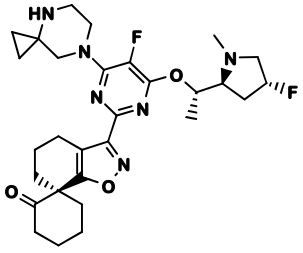
Procedimiento experimental para la síntesis de **G-43a**

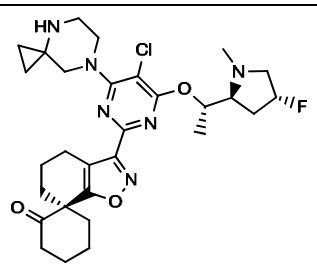
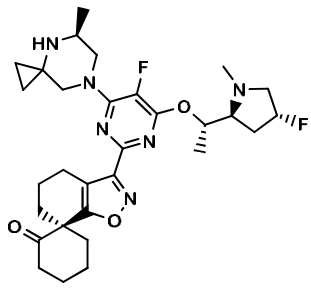
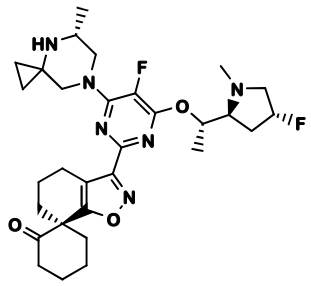


Se trata **G-18b** (1,15 g, 1,64 mmol, 1,0 equiv.) con HCl (4 N en 1,4-dioxano, 15 ml, 60,0 mmol, 36,6 equiv.) y la mezcla se agita durante 1 h a 80 °C. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se diluye con una solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado y se extrae tres veces con DCM. La fase orgánica se seca, se filtra y se evapora. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **G-43a**.

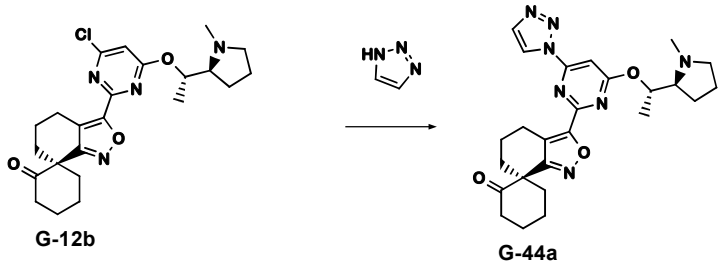
Los siguientes intermediarios **G-43** (Tabla 35) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 35

N.°	**Estructura**	**t_{ret} [min]**	**$[M+H]^+$**	**Método de HPLC**
G-43a		1,01	557	B

G-43b		1,06	573	B
G-43c		1,04	571	B
G-43d		1,04	571	B

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-44a**



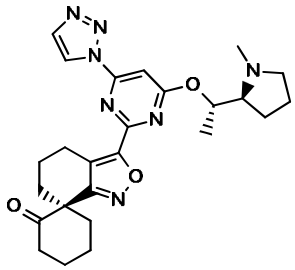
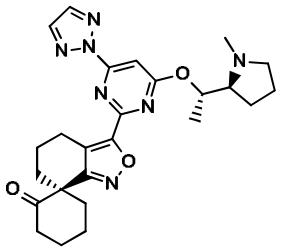
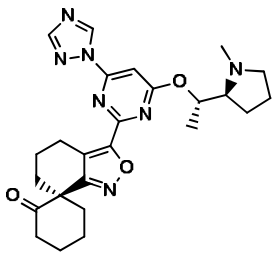
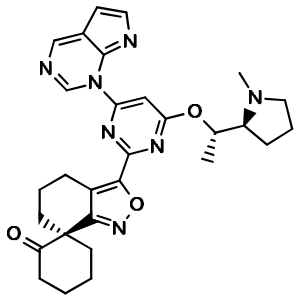
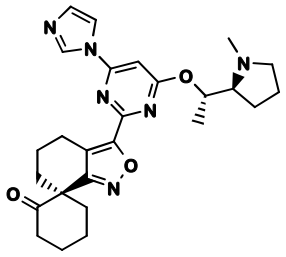
G-12b **G-44a**

G-12b (120 mg, 0,269 mmol, 1,0 equiv.), 1H-1,2,3-triazol (37,3 mg, 0,539 mmol, 2,0 equiv.) y carbonato de cesio (220 mg, 0,67 mmol, 2,5 equiv.) se disuelven en DMSO (1 ml) y se agitan durante 1 h a 80 °C. Después de la conversión completa, se agrega DCM y la reacción se lava con agua. La fase orgánica se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **G-44a**.

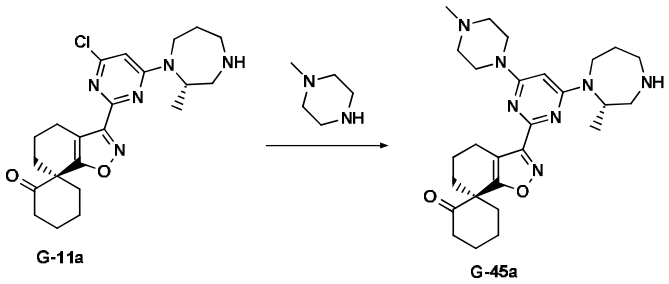
Los siguientes intermediarios **G-44** (

Tabla 36) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 36

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
G-44a		1,50	478	A
G-44b		1,47	478	A
G-44c		1,47	478	A
G-44d		0,92	528	C
G-44e		1,40	477	A

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-45a**

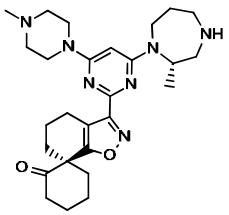
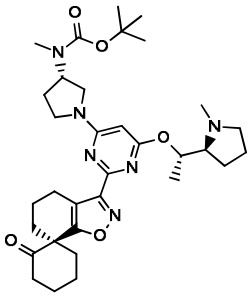


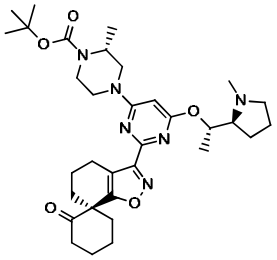
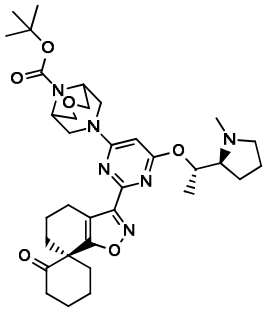
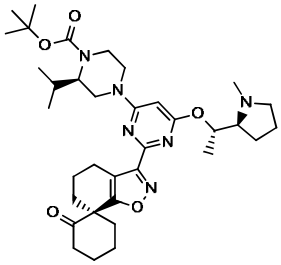
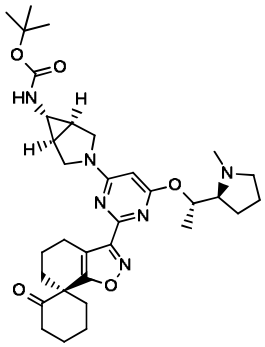
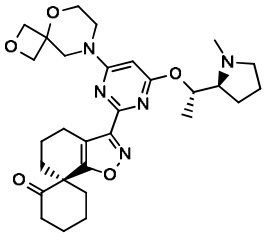
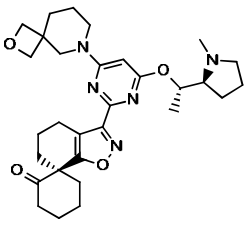
G-11a (217 mg, 0,505 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en DMSO (2 ml) y DIPEA (172 µl, 1,01 mmol, 2,0 equiv.) y se agrega N-metilpiperazina (75,8 mg, 0,757 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agita a 90 °C hasta que se observe conversión completa. La mezcla se diluye con una solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado y se extrae tres veces con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en ACN y se purifica mediante cromatografía de RP básica para obtener el producto deseado **G-45a**.

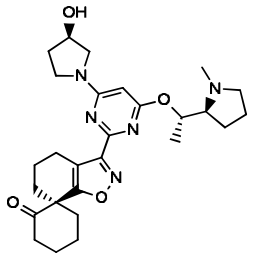
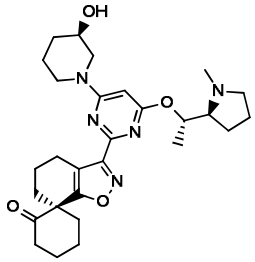
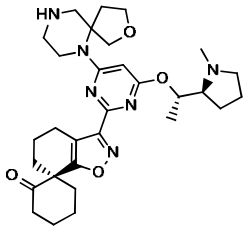
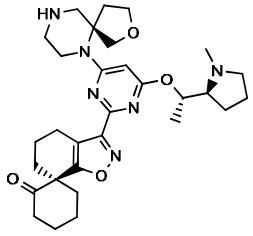
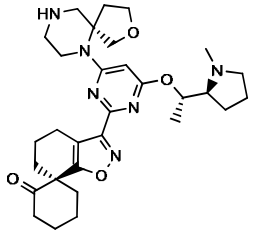
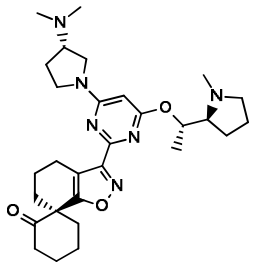
Los siguientes intermediarios **G-45** (Tabla 37) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

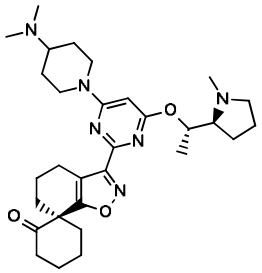
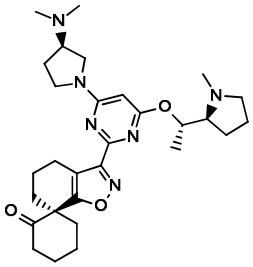
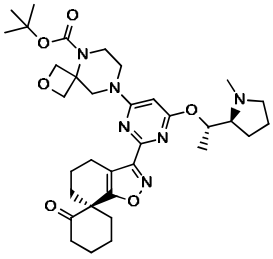
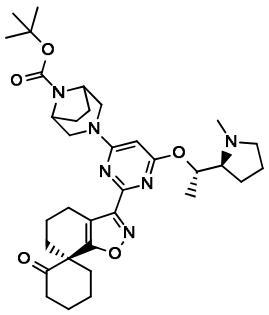
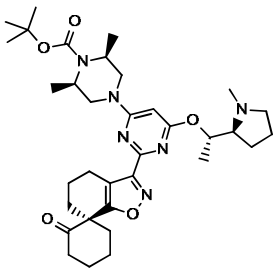
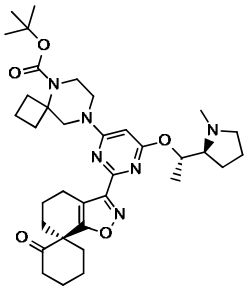
La mezcla diastereomérica **G-45l** se separa mediante HPLC quiral (columna: Chiralpack IE, 250 x 20 mm, 5 µ; solvente: etanol/heptano 1:1 + 0,1 % de dietilamina) para obtener **G-45l1** (que se eluye primero como pico 1) y **G-45l2** (que se eluye después como pico 2).

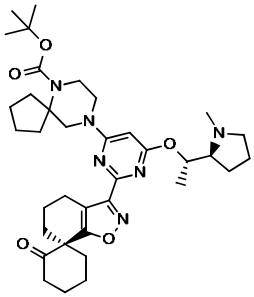
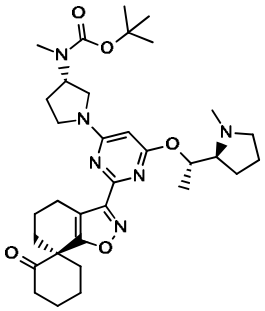
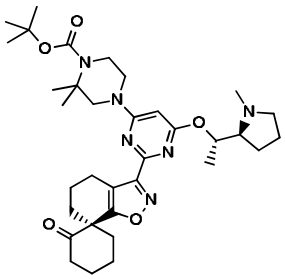
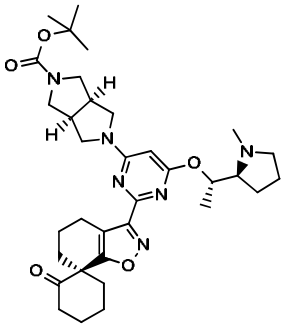
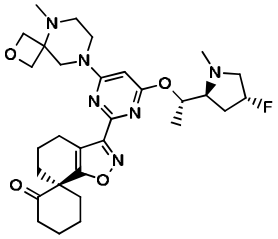
Tabla 37

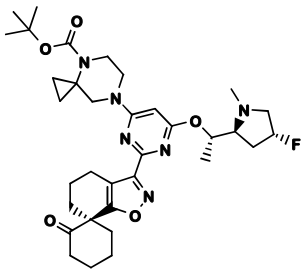
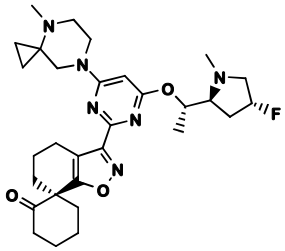
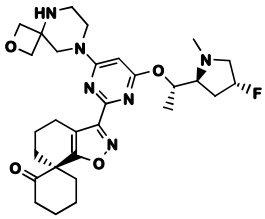
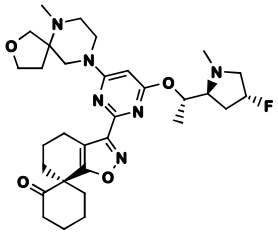
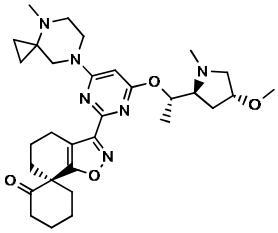
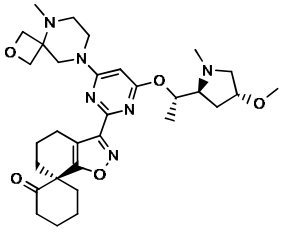
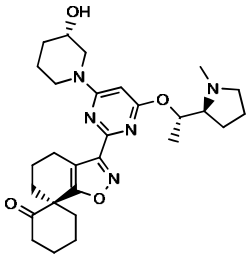
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
G-45a		1,38	494	A
G-45b		0,76	609	A

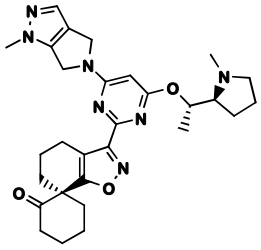
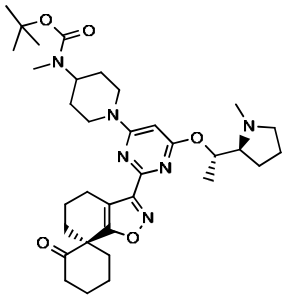
G-45c		0,93	609	E
G-45d		0,88	637	E
G-45e		1,04	637	E
G-45f		0,88	607	E
G-45h		1,38	538	A
G-45i		1,46	536	A

G-45j		0,64	496	C
G-45k		0,73	510	C
G-45l		1,28	551	A
G-45l1		2,84		R
G-45l2		3,25		R
G-45m		0,75	523	C

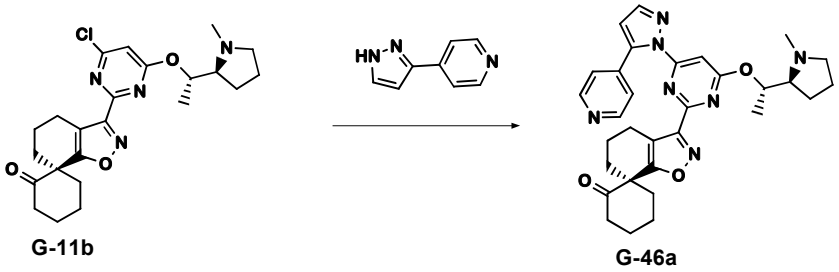
G-45n		0,74	537,4	C
G-45o		0,79	523	C
G-45p		0,91	637	C
G-45q		1,77	621	A
G-45r		1,77	623	A
G-45s		1,06	635	C

G-45t		2,02	649	A
G-45u		1,76	609	A
G-45v		1,05	623	E
G-45w		1,15	621	B
G-45x		0,97	569	B

G-45y		1,21	639	B
G-45z		1,04	553	B
G-45aa		0,91	555	B
G-45ab		0,98	583	B
G-45ac		1,02	565	B
G-45ad		0,91	581	B
G-45ae		0,72	510	C

G-45af		0,75	532	C
G-45ag		0,98	623	C

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-46a**

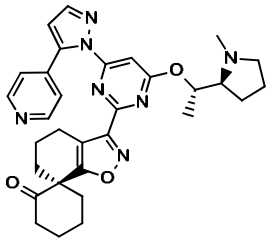


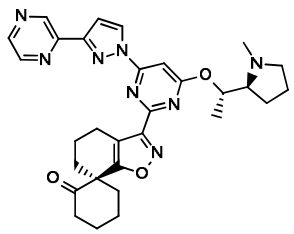
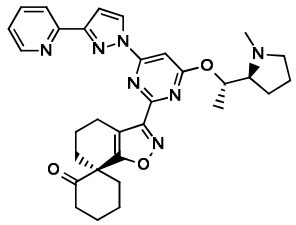
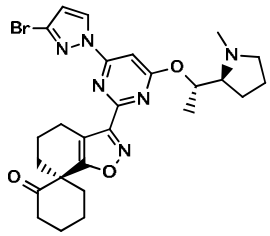
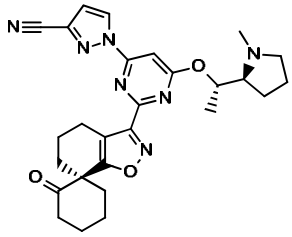
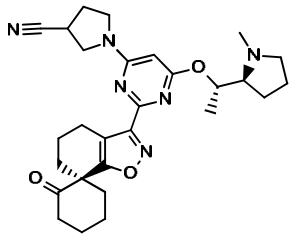
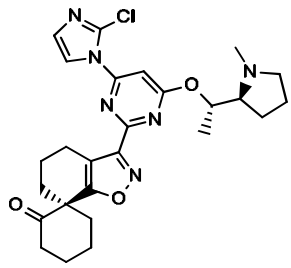
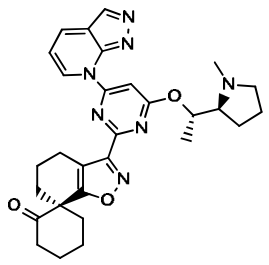
G-11b **G-46a**

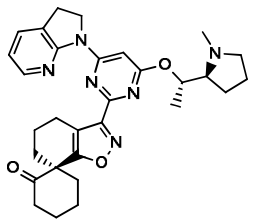
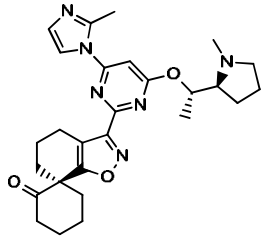
4-(1H-pirazol-3-il)piridina (73,4 mg, 0,51 mmol, 1,50 equiv.) se disuelve en DMF (1 ml), se agrega NaH (51,7 mg, 1,35 mmol, 4,0 equiv.) y se agita durante 20 min a rt. Se agrega **G-11b** (150 mg, 0,34 mmol, 1,0 equiv.) y la reacción se agita durante 1 h a 40 °C. Después de la conversión completa, la reacción se extrae con EtOAc/agua. La fase orgánica se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **G-46a**.

Los siguientes intermediarios **G-46** (Tabla 38) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

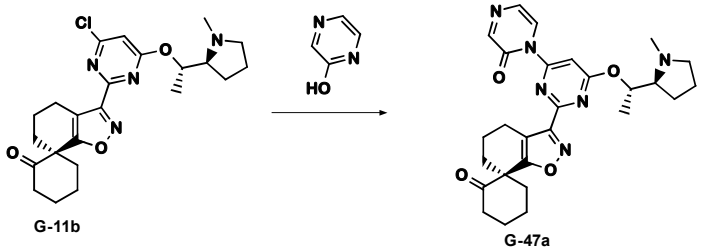
Tabla 38

N.°	**Estructura**	**t_{ret} [min]**	**$[M+H]^+$**	**Método de HPLC**
G-46a		1,60	554	A

G-46b		1,59	555	A
G-46c		1,66	554	A
G-46d		1,74	555	A
G-46e		1,62	502	A
G-46f		1,42	505	A
G-46g		1,47	511	A
G-46h		1,59	608	A

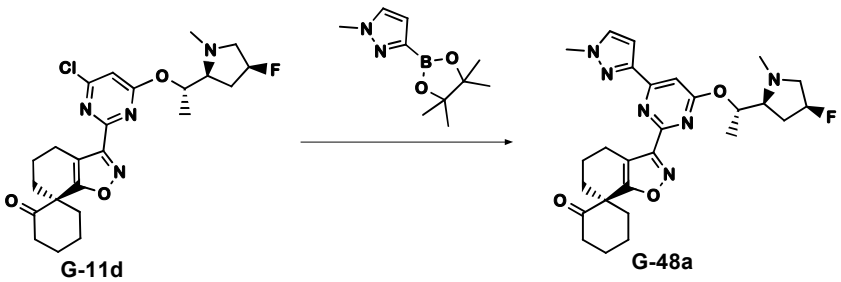
G-46i		1,74	529	A
G-46j		0,72	491	C

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-47a**



G-11b (150 mg, 271,7 µmol, 1,0 equiv.), 2-hidroxipirazina (31,3 mg, 326,1 µmol, 1,2 equiv.) y t-BuONa (2 M en THF, 190,20 µl, 0,38 mmol, 1,4 equiv.) se disuelven en THF (2 ml) y se agitan a 65 °C durante 18 h. Después de la conversión completa, la reacción se extrae con DCM/agua. La fase orgánica combinada se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **G-47a** (método de HPLC: A, t_{ret} = 1,39 min; [M+H] = 505).

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-48a**

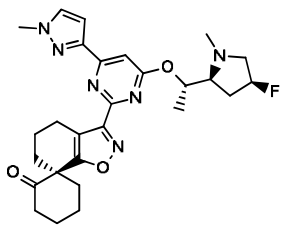
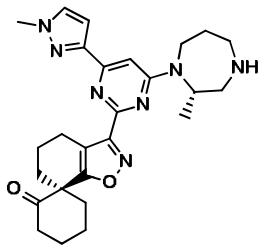
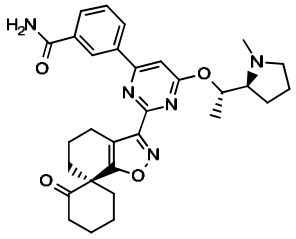
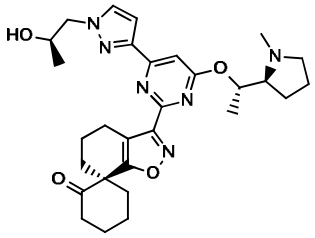
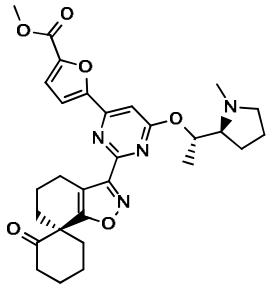


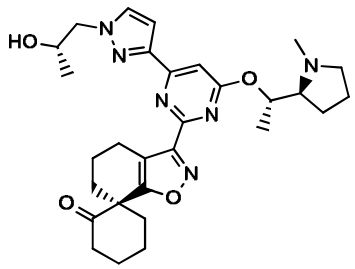
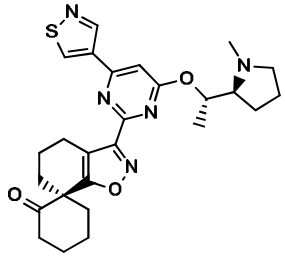
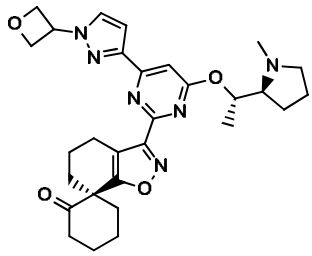
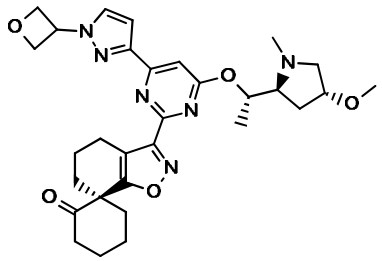
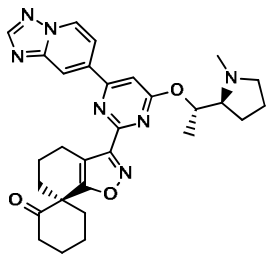
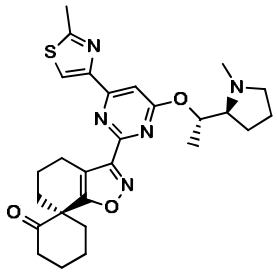
Se disuelve **G-11d** (150 mg, 0,32 mmol, 1,0 equiv.) en dioxano (1,5 ml). Se agregan 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1h-pirazol (82,7 mg, 0,39 mmol, 1,2 equiv.), XPHOS PD G3 (26,0 mg, 0,03 mmol, 0,09 equiv.) y carbonato de cesio (0,4 ml, 0,80 mmol, 2,46 equiv.). La reacción se agita durante 2 h a 80 °C. Después de que se observa la conversión completa, la reacción se extrae con

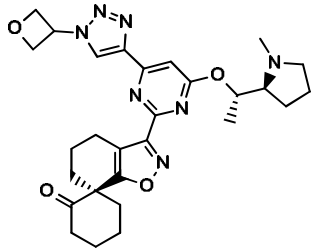
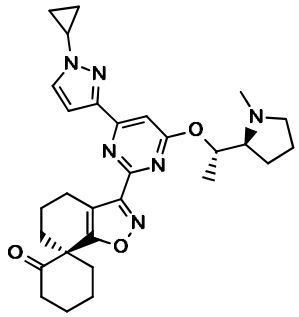
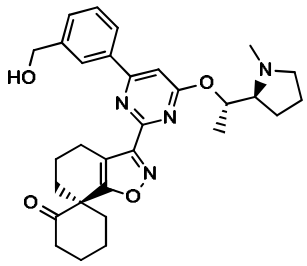
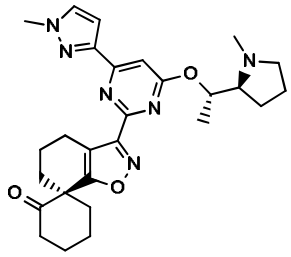
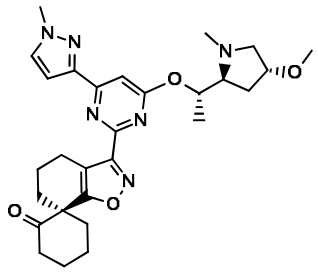
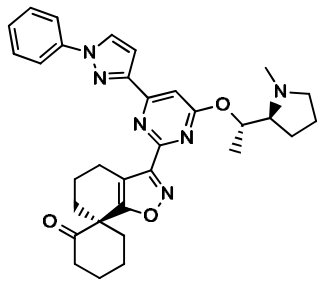
DCM/agua. La fase orgánica combinada se concentra a presión reducida, se disuelve en ACN/agua y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **G-48a**.

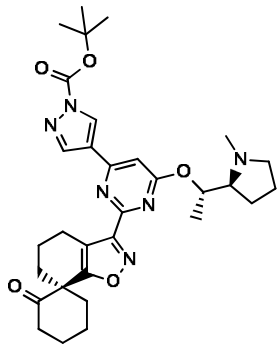
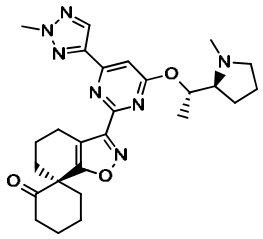
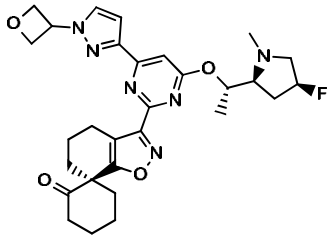
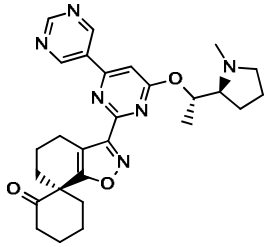
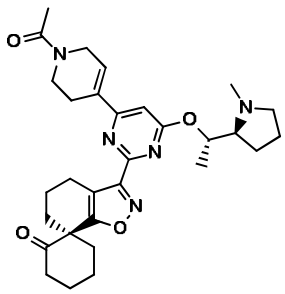
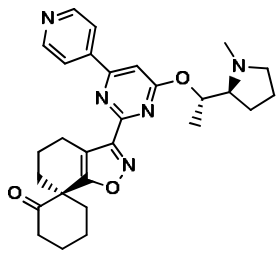
Los siguientes intermediarios **G-48** (Tabla 39) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

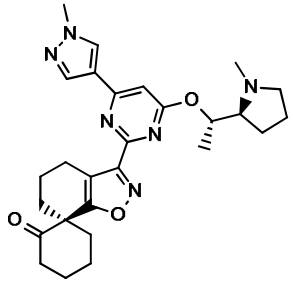
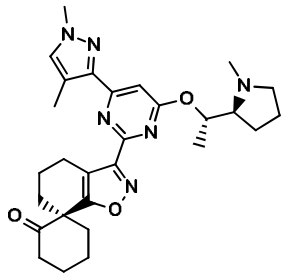
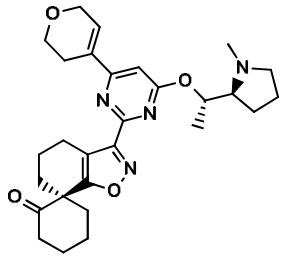
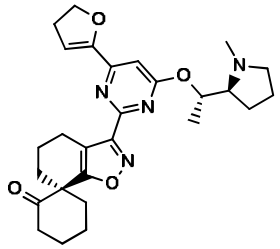
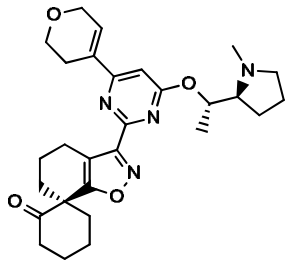
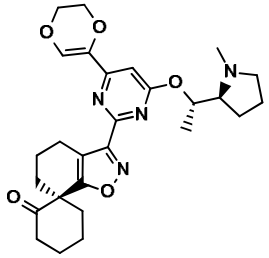
Tabla 39

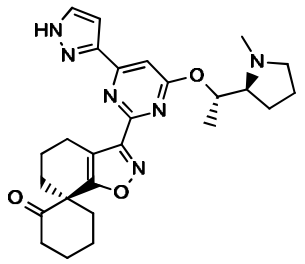
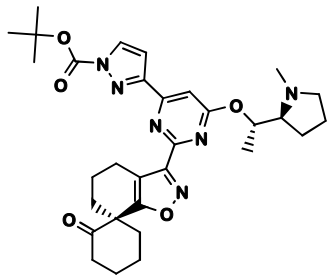
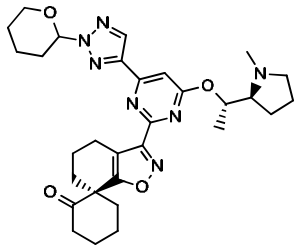
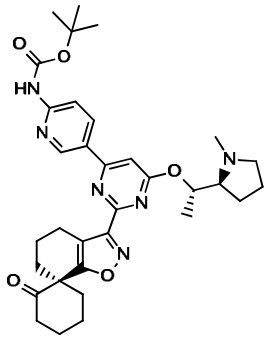
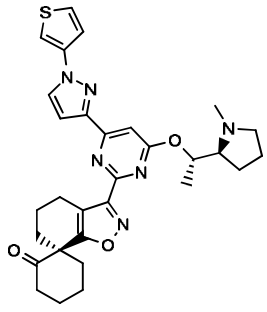
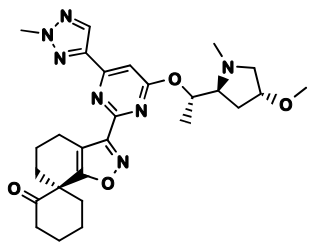
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
G-48a		0,75	509	C
G-48b		1,21	476	A
G-48c		1,37	530	A
G-48d		0,73	535	C
G-48e		1,60	535	A

G-48f		0,70	535	C
G-48g		1,54	494	A
G-48h		0,77	533	C
G-48i		0,73	563	C
G-48j		0,74	528	C
G-48k		1,61	508	A

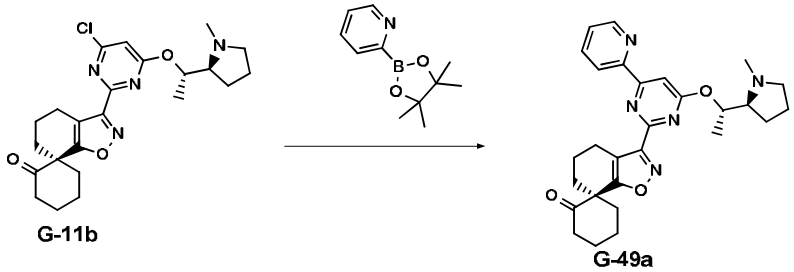
G-48l		0,79	534	C
G-48m		1,58	517	A
G-48n		1,47	517	A
G-48o		1,44	491	A
G-48p		0,74	521	C
G-48q		1,78	553	A

G-48r		1,63	577	A
G-48s		1,50	492	A
G-48t		0,74	551	C
G-48u		1,36	489	A
G-48v		1,36	534	A
G-48w		1,43	488	A

G-48x		1,39	491	A
G-48y		1,58	505	A
G-48z		1,51	493	A
G-48aa		0,91	479	C
G-48ab		1,51	493	A
G-48ac		0,85	495	C

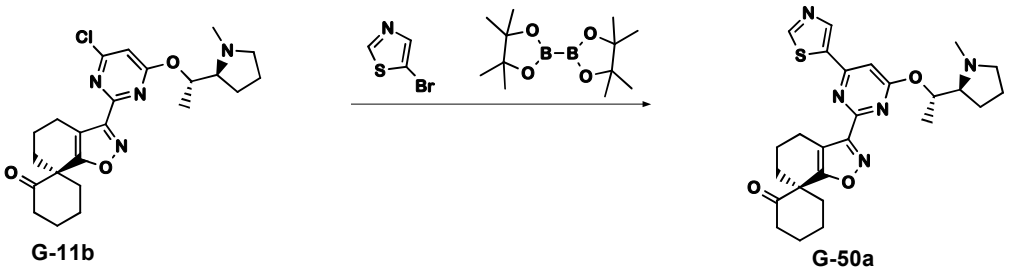
G-48ad		1,37	477	A
G-48ae		1,70	577	A
G-48af		0,94	562	C
G-48ag		0,94	603	C
G-48ah		1,71	559	A
G-48ai		1,44	522	A

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-49a**



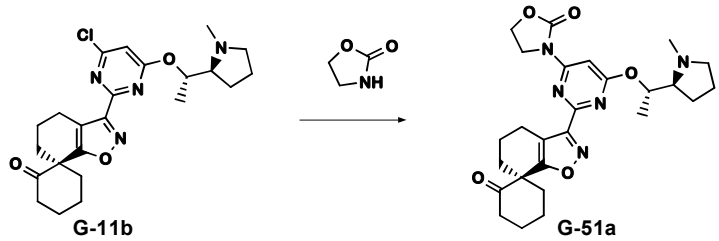
G-11b (50 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv.), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,4 dioxaborolan-2-il)piridina (41,39 mg, 0,19 mmol, 2,0 equiv.), Pd(dppf)Cl_2 (7 mg, 0,01 mmol, 0,1 equiv.), cloruro de cobre (I) (9,68 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (128 mg, 0,38 mmol, 4,0 equiv.) se disuelven en DMF (1 ml) y se agitan en una atmósfera de argón durante 18 h a 90 °C. La reacción se extrae con DCM/agua, la fase orgánica se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **G-49a** (método de HPLC: A, t_{ret} = 1,56 min; [M+H] = 488).

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-50a**



G-11b (148 mg, 0,30 mmol, 1 equiv.), 5-bromotiazol (50 mg, 0,30 mmol, 1,0 equiv.), bis(pinacolato)diboron (163 mg, 0,63 mmol, 2,10 equiv.), metansulfonato de APhos PD G3 (10,4 mg, 0,02 mmol, 0,06 equiv.), acetato de potasio (60,3 mg, 0,61 mmol, 2,06 equiv.) y fosfato tripotásico (4 M en agua, 161 µl, 0,64 mmol, 2,15 equiv.) se disuelven en dioxano (1 ml) y se agitan en nitrógeno durante 18 h a 90 °C. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se extrae con EtOAc/agua, la fase orgánica se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **G-50a** (método de HPLC: C, t_{ret} = 0,79 min; [M+H] = 494).

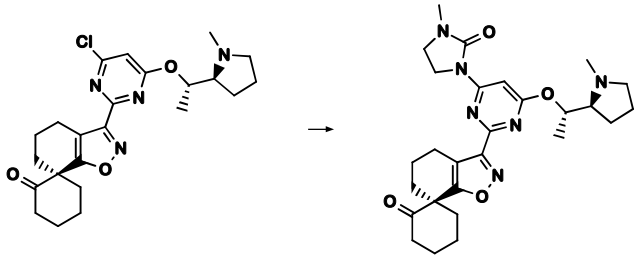
Procedimiento experimental para la síntesis de **G-51a**



G-11b G-51a

G-11b (150 mg, 0,34 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en dioxano (18 ml) y se agrega 2-oxazolidona (59,9 mg, 0,67 mmol, 2,0 equiv.), $Pd(dppf)Cl_2$ (24,7 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.) y NaOtBu (2,0 M en THF, 185 µl, 0,37 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se agita durante 3 d a 60 °C. Después de que se observa la conversión completa, la reacción se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se extrae con DCM/agua. La fase orgánica combinada se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **G-51a** (método de HPLC: C, t_{ret} = 0,78 min; [M+H] = 496).

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-52a**



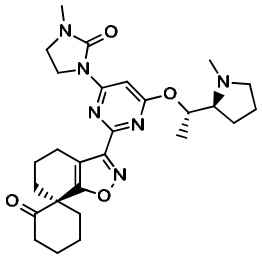
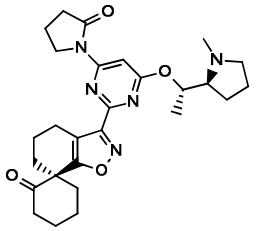
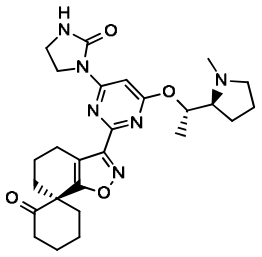
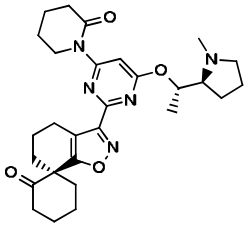
G-11b G-52a

G-11b (120 mg, 0,27 mmol, 1,0 equiv.), 1-metilimidazolin-2-ona (81,0 mg, 0,81 mmol, 3,0 equiv.), Xantphos PD G3 (16,15 mg, 0,02 mmol, 0,06 equiv.) y carbonato de cesio (131 mg, 0,40 mmol, 1,5 equiv.) se disuelven en dioxano (960 µl) y se agitan en una atmósfera de argón durante 16 h a 110 °C. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se filtra y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **G-52a.**

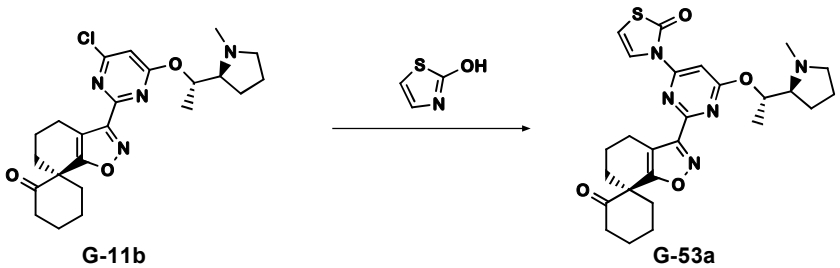
Los siguientes intermediarios **G-52** (

Tabla 40) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 40

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
G-52a		0,75	509	C
G-52b		0,78	494	C
G-52c		0,67	495	C
G-52d		0,79	508	C

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-53a**

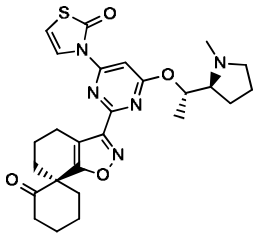
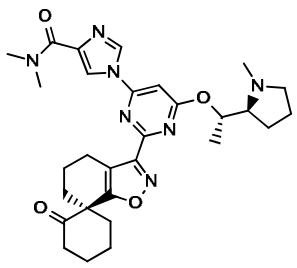
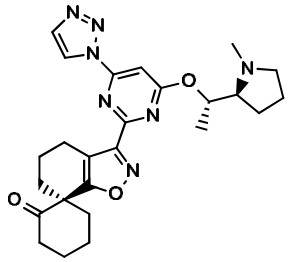
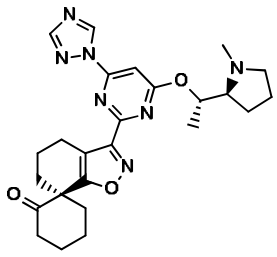
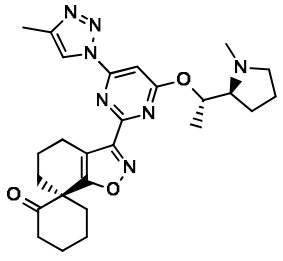


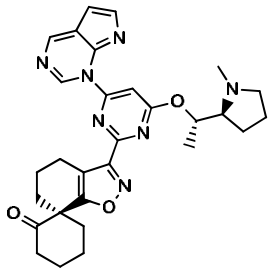
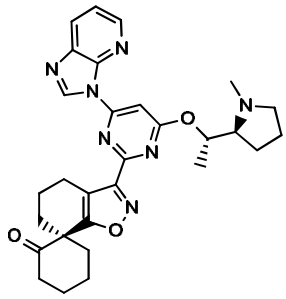
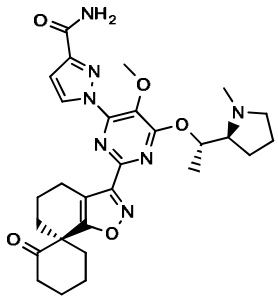
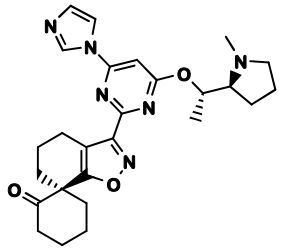
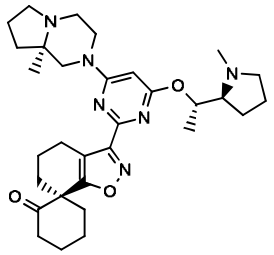
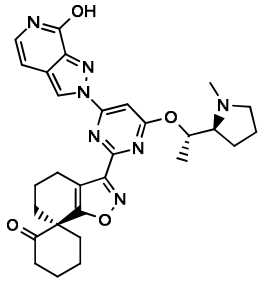
G-11b **G-53a**

G-11b (300 mg, 617 µmol, 1 equiv.), 2-hidroxitiazol (125 mg, 1,23 mmol, 2,0 equiv.) y carbonato de cesio (402 mg, 1,23 mmol, 2 equiv.) se disuelven en DMSO (3 ml). La reacción se agita durante 2 h a 85 °C. Después de la conversión completa, se agrega DCM, y la solución se lava con agua. La fase orgánica se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **G-53a**.

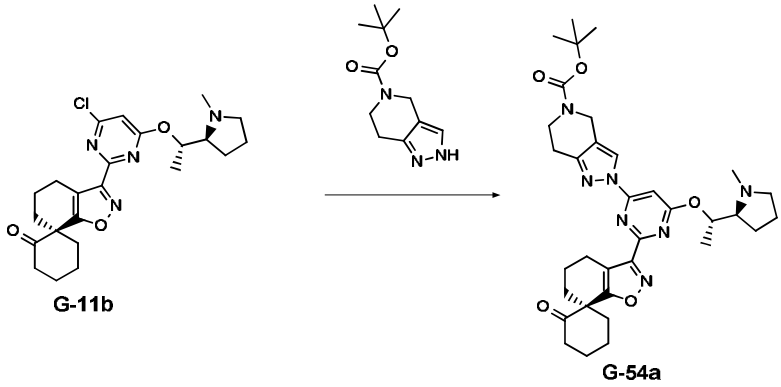
Los siguientes intermediarios **G-53** (Tabla 41) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 41

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
G-53a		1,58	510	A
G-53b		0,71	547	C
G-53c		1,43	478	A
G-53d		1,41	478	A
G-53e		0,83	493	C

G-53f		1,59	528	A
G-53g		1,58	528	A
G-53h		1,34	550	A
G-53i		1,35	477	A
G-53j		1,79	549	A
G-53k		1,33	544	A

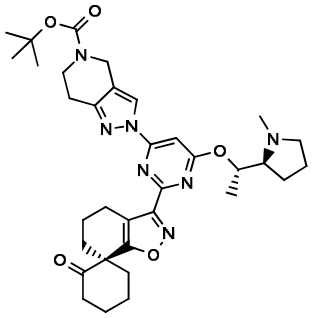
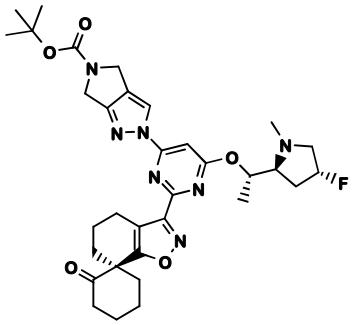
Procedimiento experimental para la síntesis de **G-54a**



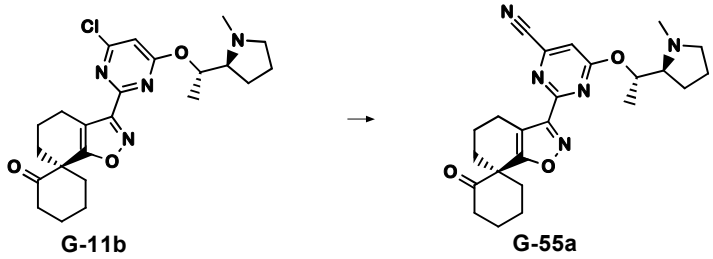
G-11b (200 mg, 449 µmol, 1,0 equiv.), *ter*-butil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4*H*)-carboxilato (148 mg, 629 µmol, 1,4 equiv.), carbonato de cesio (293 mg, 0,899 mmol, 2,0 equiv.), CuI (17,1 mg, 90 µmol, 0,20 equiv.) y 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina se disuelven en DMF (1 ml). La mezcla se purga con argón y se agita durante 24 h a 80 °C. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se trata con algunas gotas de amoníaco acuoso y el producto se aísla mediante cromatografía de RP para obtener **G-54a**.

Los siguientes intermediarios **G-54** (Tabla 42) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 42

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
G-54a		1,01	632	D
G-54b		0,98	636	D

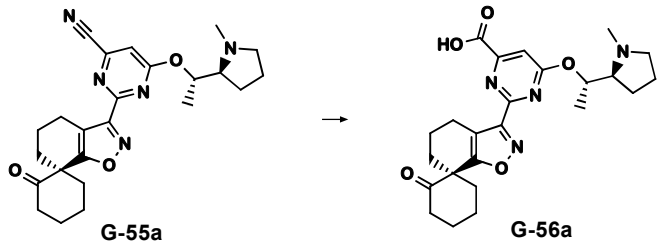
Procedimiento experimental para la síntesis de **G-55a**



G-11b G-55a

A una solución agitada de **G-11b** (700 mg, 1,57 mmol, 1,0 equiv,) en ACN (14,0 ml) a 0 °C en argón se agrega cianuro de tetraetilamonio (368,1 mg, 2,36 mmol, 1,50 equiv.), seguido de 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (52,9 mg, 0,47 mmol, 0,3 equiv.). La mezcla de reacción se agita a rt durante la noche hasta que TLC muestre conversión completa. El solvente se elimina a presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de NP para obtener **G-55a** (método de HPLC: A; t_{ret} = 1,48 min; $[M+H]^+$ = 436).

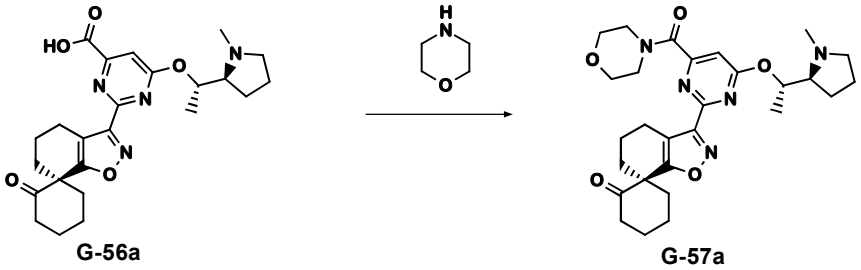
Procedimiento experimental para la síntesis de **G-56a**



G-55a G-56a

A una solución agitada de **G-55a** (300 mg, 0,69 mmol, 1,0 equiv.) en THF (2,0 ml) y agua (2,0 ml), se agrega NaOH (83 mg, 2,1 mmol, 3,0 equiv.) a rt, luego, la mezcla de reacción se agita durante 90 min a 50 °C hasta que TLC muestre conversión completa. El solvente se elimina a presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de NP para obtener **G-56a** (método de HPLC: A; t_{ret} = 0,97 min; $[M+H]^+$ = 455).

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-57a**

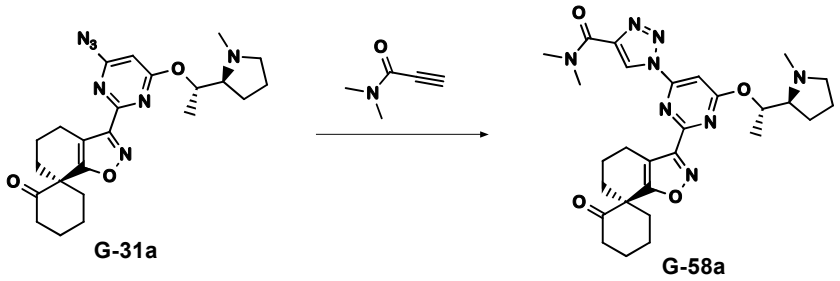


G-56a G-57a

A una mezcla agitada de **G-56a** (100 mg, 0,22 mmol, 1,0 equiv.) y HATU (126 mg, 0,33 mmol, 1,50 equiv.) en dioxano (2,0 ml), se agrega DIPEA (112 µl, 0,66 mmol, 3,0 equiv.) a rt, luego, la mezcla de reacción se agita durante 30 min a rt. Se agrega

morfolina (21,1 µl, 0,242 mmol, 1,10 equiv.) y la mezcla se agita a rt durante la noche hasta la conversión completa. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto **G-57a** (método de HPLC: D; t_{ret} = 0,67 min; $[M+H]^+$ = 524).

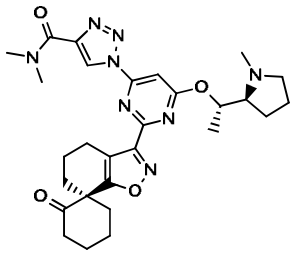
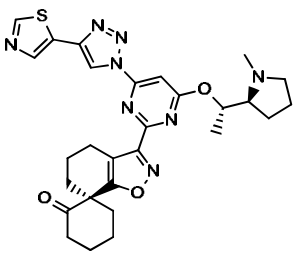
Procedimiento experimental para la síntesis de **G-58a**

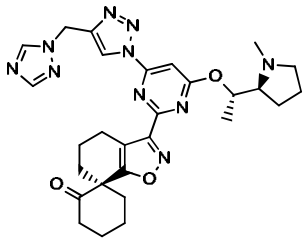
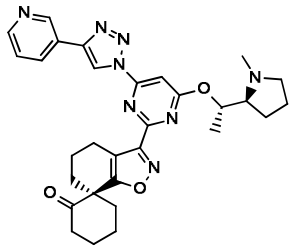
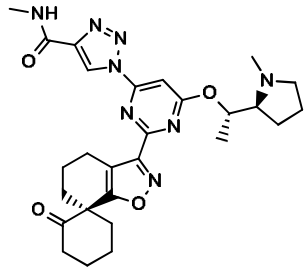
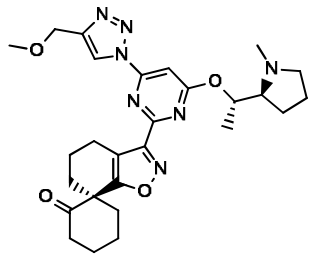
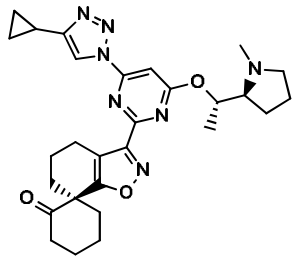
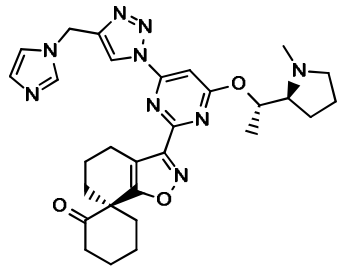


G-31a (150 mg, 0,28 mol, 1,0 equiv.) se disuelve en DCM, (2 ml), se agregan N,N-dimetilprop-2-inamida (30,2 mg, 0,31 mmol, 1,1 equiv.), yoduro de cobre (I) (10,8 mg, 0,06 mol, 0,2 equiv.) y DIPEA (98,9 µl, 0,56 mmol, 2 equiv.). La reacción se agita durante 20 min a rt. Después de la conversión completa, la reacción se extrae con DCM/$NaHCO_3$. La fase orgánica se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **G-58a**.

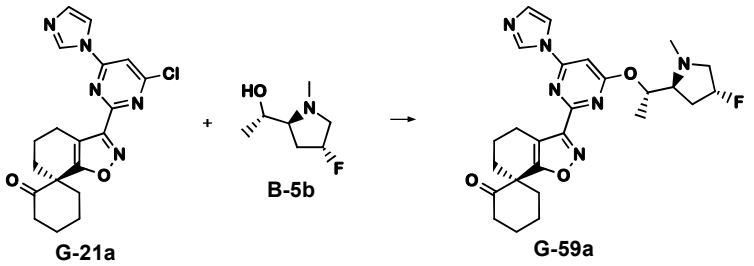
Los siguientes intermediarios **G-58** (Tabla 43) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 43

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
G-58a		1,42	549	A
G-58b		1,53	561	A

G-58c		1,32	559	A
G-58d		1,51	555	A
G-58e		1,37	535	A
G-58f		1,46	522	A
G-58g		1,60	518	A
G-58h		1,35	558	A

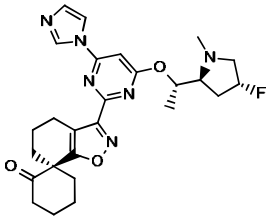
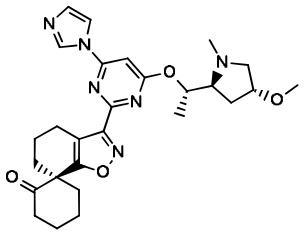
Procedimiento experimental para la síntesis de **G-59a**



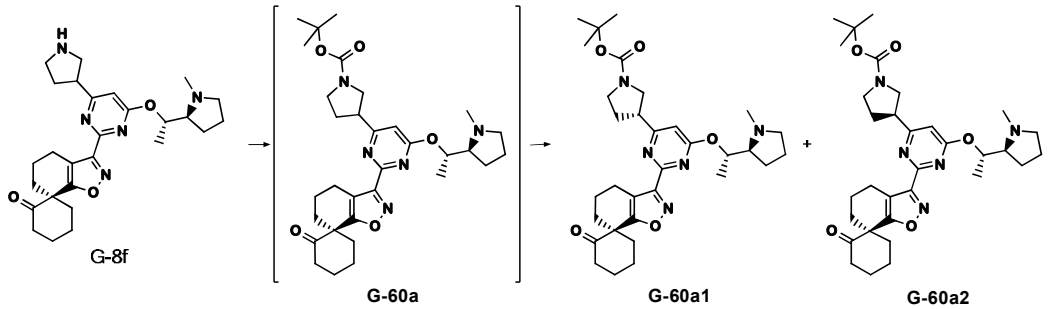
G-21a (144 mg, 0,36 mmol, 1,0 equiv.) y **B-5b** (80,0 mg, 0,49 mmol, 1,37 equiv.) se disuelven en dioxano (1,4 ml) y se desgasifican con argón. Se agrega [BrettPhos Pd(crotil)]OTf (24 mg, 0,03 mmol, 0,08 equiv.) y se agrega NaOtBu (222 µl, 0,44 mmol, 1,25 equiv.) a rt. La reacción se agita a 60 °C durante 30 min. Después de la conversión completa, la solución se filtra y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **G-59a**.

Los siguientes intermediarios **G-59** (Tabla 44) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 44

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
G-59a		0,70	495	C
G-59b		0,67	507	C

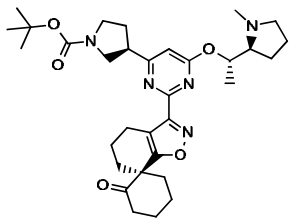
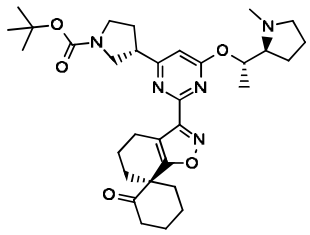
Procedimiento experimental para la síntesis de **G-60a**



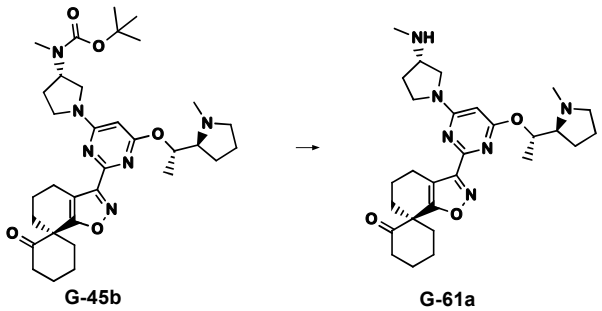
G-8f (2,4 g, 0,01 mol, 1 equiv.) se disuelve en THF (100 ml), se agregan

trietilamina (2,09 ml, 0,02 mol, 3,0 equiv.) y dimetilaminopiridina (122 mg, 1,0 mmol, 0,2 equiv.) y la reacción se agita durante 5 min a rt, la reacción se enfría hasta 0 °C y se agrega Boc-anhídrido (2,18 g, 0,01 mol, 2,0 equiv.). La reacción se agita durante 16 h a rt. Después de la conversión completa, se agrega agua y la reacción se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se concentran a presión reducida y se purifican mediante cromatografía de NP, lo que produce el producto deseado **G-60a** como una mezcla de diastereómeros. La mezcla diastereomérica **G-60a** se separa mediante SFC (columna: (R,R)Whelk -01 (250 x 30, 5 µ); 55 % de CO2, 45 % de cosolvente = 0,5 % de i-propilamina en isopropanol, flujo: 100 g/min, temp: 30 °C) lo que produce **G-60a1** y **G-60a2** (Tabla 45).

Tabla 45

N.°	Estructura	$[M+H]^+$	t_{ret} [min]	Método de HPLC
G-60a1		580	2,20	J
			5,78	SFC-2
G-60a2		580	2,20	J
			7,10	SFC-2

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-61a**



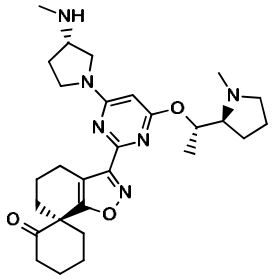
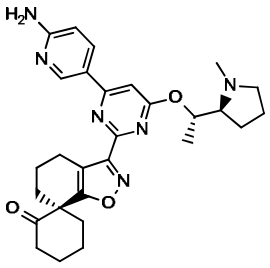
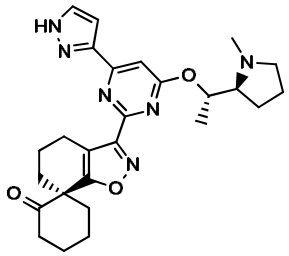
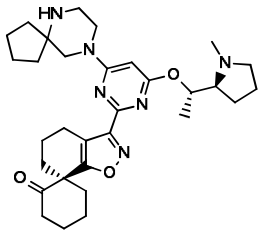
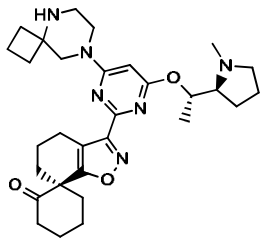
G-45b **G-61a**

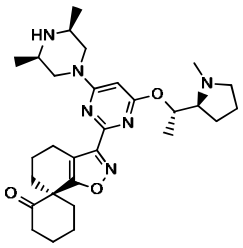
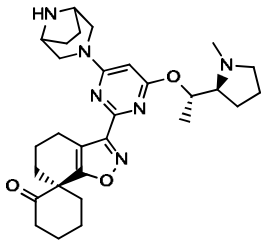
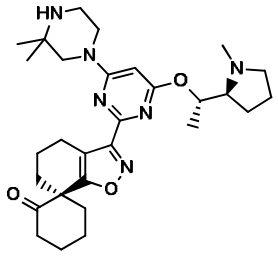
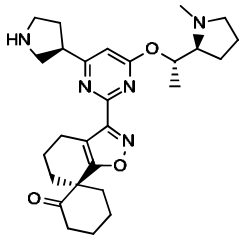
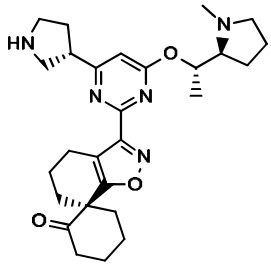
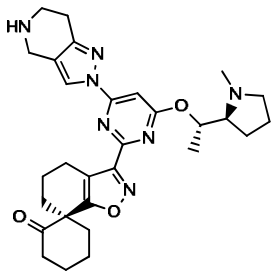
G-45b (204 mg, 0,335 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en MeOH (1 ml) y se agrega HCl 4M (0,42 ml, 1,67 mmol, 5,0 equiv.). La reacción se agitó durante 3 h a 60 °C. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se inactiva mediante la adición de $NaHCO_3$ y se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de

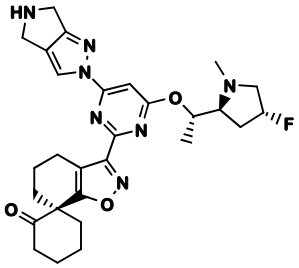
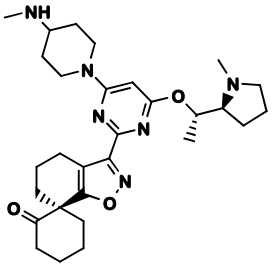
RP para obtener el producto deseado **G-61a**.

Los siguientes intermediarios **G-61** (Tabla 46) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

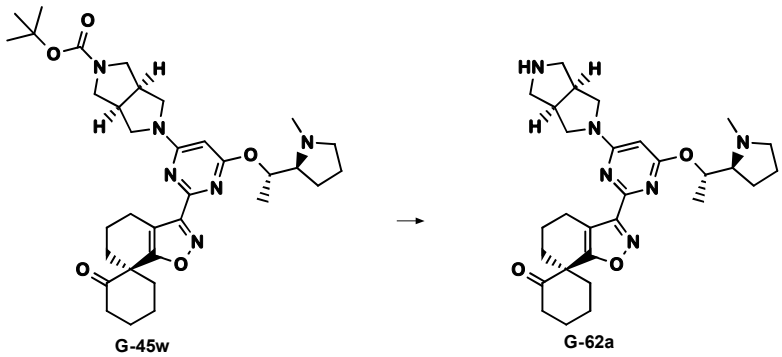
Tabla 46

N.°	**Estructura**	**t_{ret} [min]**	**$[M+H]^+$**	**Método de HPLC**
G-61a		1,34	509,0	A
G-61b		0,72	503	C
G-61c		1,40	477	A
G-61d		1,46	549	A
G-61e		1,41	535	A

G-61f		1,39	523	A
G-61g		0,32	521	F
G-61h		0,70	523	E
G-61i		0,61	480	C
G-61j		0,67	480	C
G-61k		0,32	532	D

G-61l		1,32	536	A
G-61m		0,65	523	C

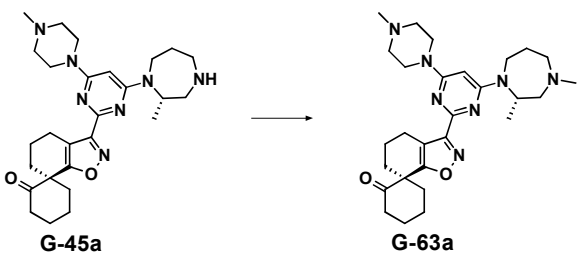
Procedimiento experimental para la síntesis de **G-62a**



G-45w **G-62a**

G-45w (135 mg, 217 µmol, 1,0 equiv.) se disuelve en DCM (1,0 ml) y ácido trifluoracético (0,50 ml, 6,49 mmol, 30 equiv.). La reacción se agita durante 1 h a rt. Después de la conversión completa, el solvente se elimina a presión reducida. El residuo se disuelve en DCM y se extrae con Na_2CO_3 acuoso saturado. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **G-62a** (método de HPLC: B; t_{ret} = 0,93 min; $[M+H]^+$ = 521).

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-63a**

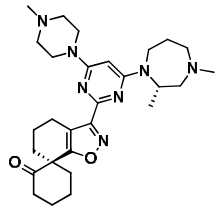
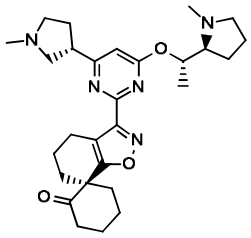
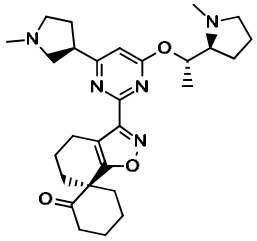
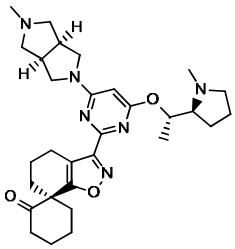


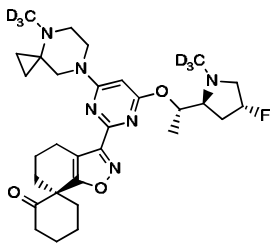
G-45a **G-63a**

G-45a (124 mg, 0,251 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en DCM (1 ml) en argón y se enfría hasta 0 °C. Se agrega formaldehído (22,5 µl, 0,301 mmol, 1,2 equiv.) seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (224 mg, 1,01 mmol, 4,0 equiv.). La solución se agita durante 30 min a 0 °C. Después del consumo por completo del material de inicio, la reacción se inactiva mediante la adición de agua. La fase acuosa se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **G-63a**.

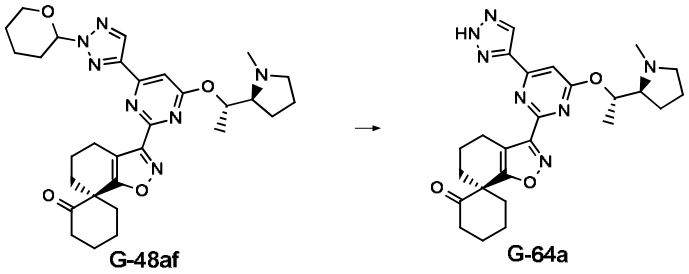
Los siguientes intermediarios **G-63** (Tabla 47) están disponibles de una manera análoga. Se obtienen intermediarios deuterados G-63 de manera análoga, pero el triacetoxiborohidruro de sodio se intercambia con triacetoxiborodeuterido de sodio. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 47

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
G-63a		0,70	508	C
G-63b		1,40	494,0	A
G-63c		1,49	494	A
G-63d		1,03	535	B

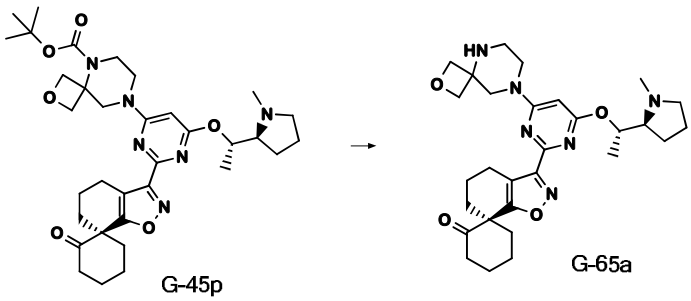
G-63e		1,04	558	B

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-64a**



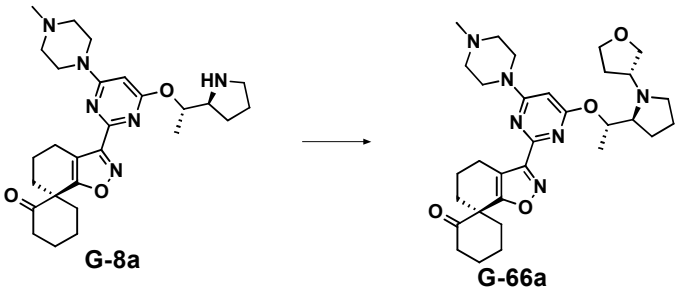
G-48af (272 mg, 0,48 mmol, 1 equiv.) se disuelve en MeOH (2 ml) y se agrega HCl (4 M en dioxano, 363 µl 1,45 mmol, 3,0 equiv.). La reacción se agita durante 1,5 h a rt. Después de la conversión completa, la reacción se filtra y se extrae con $NaHCO_3$/DCM (3x). La fase orgánica combinada se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto **G-64a** (método de HPLC: A; t_{ret} = 1,10 min; $[M+H]^+$ = 478).

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-65a**



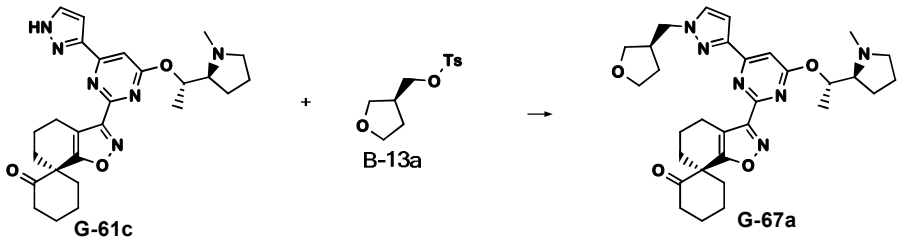
G-45p (150 mg, 0,24 mmol, 1 equiv.) se disuelve en ACN (2 ml). La reacción se agita durante 4 h a 150 °C en el microondas. Después de la conversión completa, la reacción se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **G-65a** (método de HPLC: C, t_{ret} = 0,659; $[M+H]^+$ = 537).

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-66a**



G-8a (87,0 mg, 0,176 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en ACN (1 ml) y DIPEA (121,0 µl, 0,704 mmol, 4,0 equiv.) y se agrega [(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il] 4-metilbencenesulfonato (139 mg, 0,528 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agita a 70 °C hasta que se observe conversión completa. La mezcla se diluye con solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado y se extrae con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en DMF y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **G-66a** (método de HPLC: A, t_{ret} = 1,48 min; $[M+H]^+$ = 565).

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-67a**

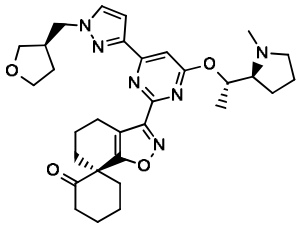
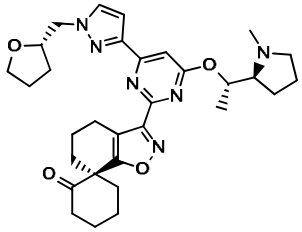
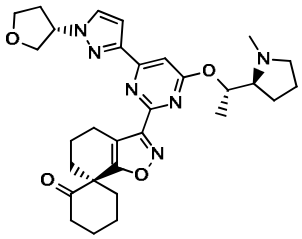
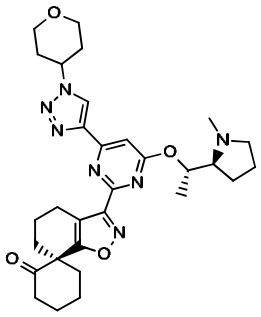
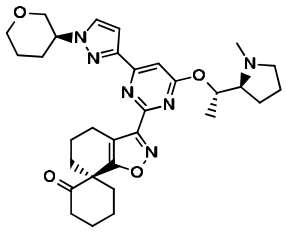
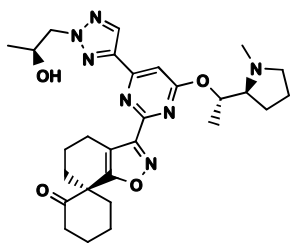


G-61c (60,0 mg, 0,13 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en ACN (0,5 ml), se agrega carbonato de cesio (82,0 mg, 0,25 mmol, 2,0 equiv.) y la mezcla se agita durante 30 min a rt. Se agrega **B-13a** (65,9 mg, 0,25 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agita a 85 °C durante 2 h. Después de la conversión completa, la reacción se extrae con DCM/agua. La fase orgánica se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **G-67a**.

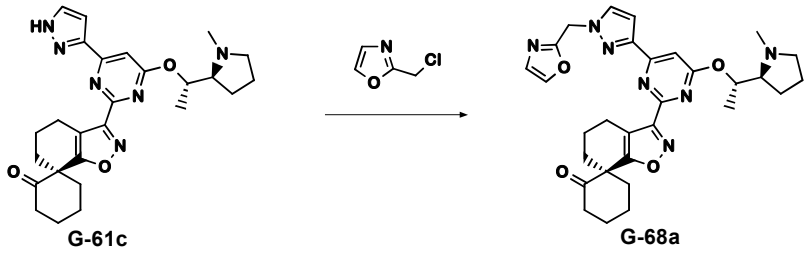
Los siguientes intermediarios **G-67** (

Tabla 48) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 48

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
G-67a		1,49	561	A
G-67b		1,54	561	A
G-67c		1,49	547	A
G-67d		1,42	562	A
G-67e		1,54	561	A
G-67f		1,40	536	A

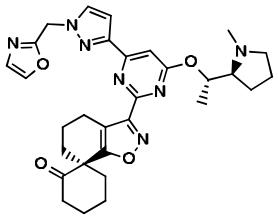
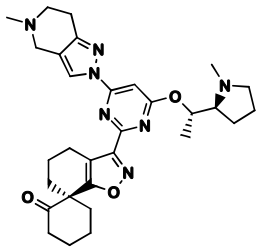
Procedimiento experimental para la síntesis de **G-68a**



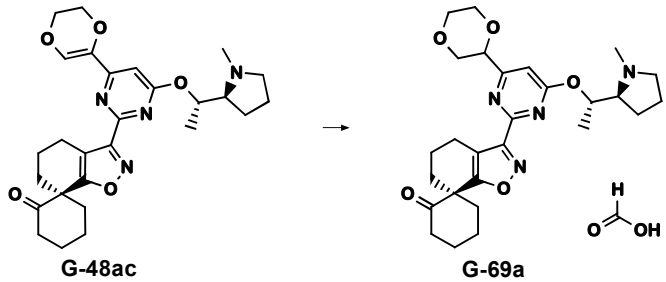
G-61c (60 mg, 0,13 mmol, 1 equiv.), 2-(clorometil)oxazol (23,4 mg, 0,19 mmol, 1,5 equiv.) y K_2CO_3 (34,8 mg, 0,25 mmol, 2,0 equiv.) se disuelven en DMF (0,5 ml) y se agitan a 60 °C durante 30 min. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se extrae con DCM/agua. La fase orgánica se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **G-68a.**

Los siguientes intermediarios **G-68** (Tabla 49) están disponibles de una manera análoga mediante el uso de un haluro de alquilo adecuado. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 49

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
G-68a		1,42	558	A
G-68b		0,85	546	D

<u>Procedimiento experimental para la síntesis de **G-69a**</u>

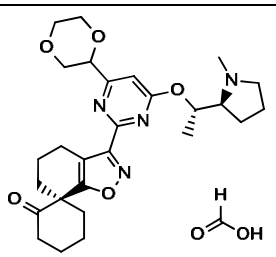
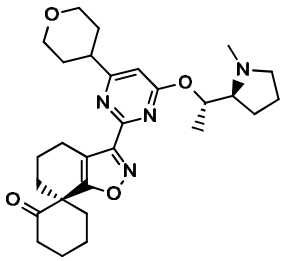
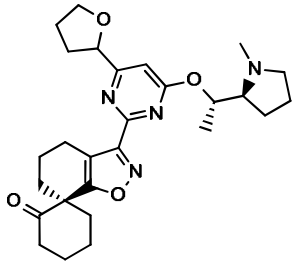


G-48ac (152 mg, 0,31 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en DCM (6 ml) y se agrega paladio (10 % en carbón, 60 mg). La reacción se agita durante 4 h a rt en H_2 a 7 bar.

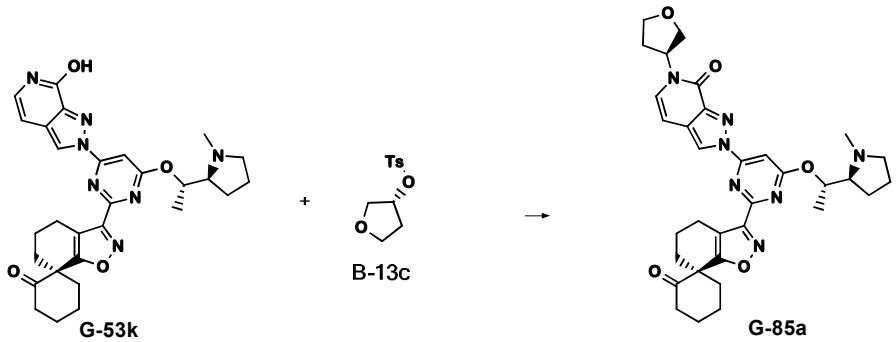
Después de la conversión completa, la reacción se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **G-69a.**

Los siguientes intermediarios **G-69** (Tabla 50) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 50

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
G-69a		0,80	497	C
G-69b		0,83	495	C
G-69c		0,84	481	C

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-85a**

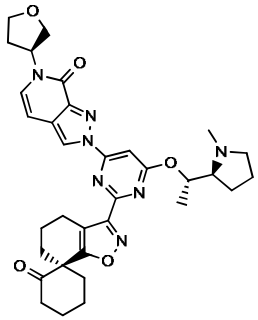
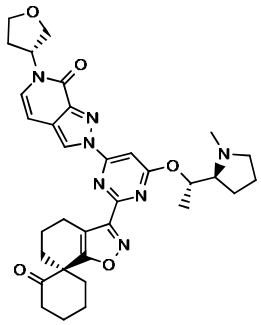
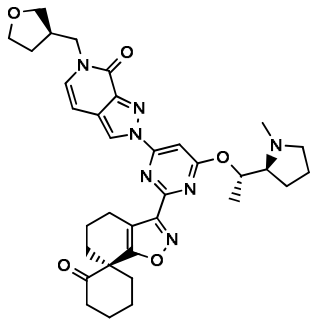
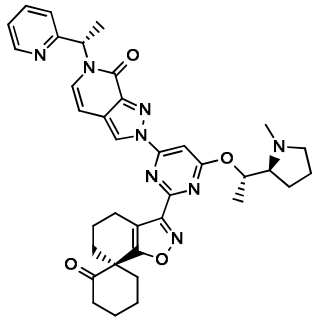


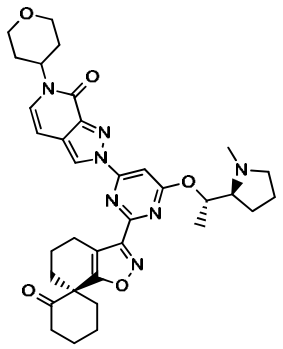
G-53k (600 mg, 1,10 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en DMSO (4,0 ml), se agregan carbonato de cesio (539 mg, 1,66 mmol, 1,5 equiv.) y **B-13c** (269 mg, 1,10 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a 65 °C durante 12 h. Después de la

conversión completa, el producto deseado se aísla mediante cromatografía de RP para obtener **G-85a**.

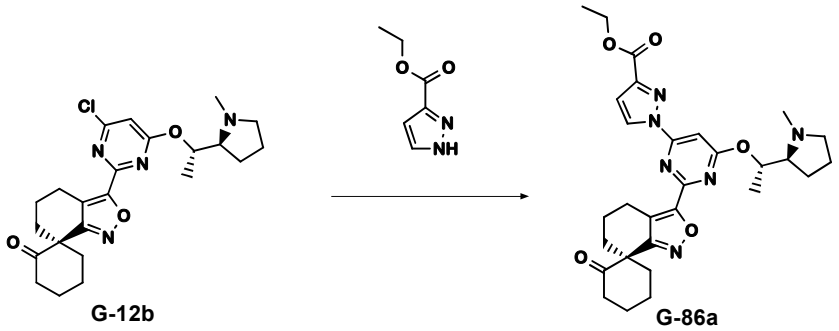
Los siguientes intermediarios **G-85** (Tabla 51) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 51

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
G-85a		1,48	614	A
G-85b		1,44	614	A
G-85c		1,43	628	A
G-85d		1,53	649	A

G-85e		1,46	628	A

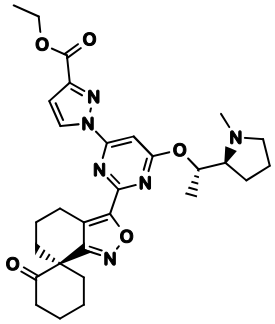
Procedimiento experimental para la síntesis de **G-86a**

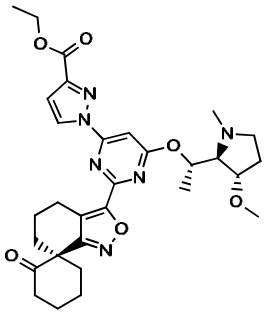
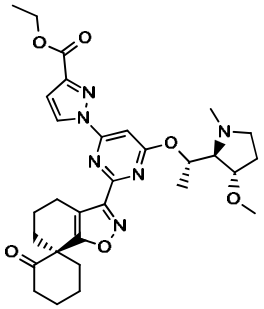
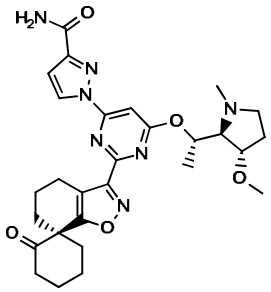
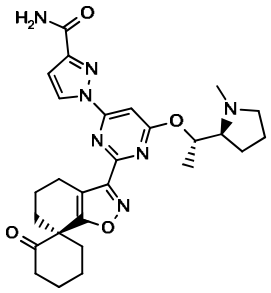


G-12b (2,00 g, 4,23 mmol, 1 equiv.), etil 1H-pirazol-5-carboxilato (936 mg, 6,34 mmol, 1,5 equiv.) y carbonato de cesio (4,59 g, 8,46 mmol, 2 equiv.) se disuelven en THF (20 ml). La reacción se agita durante 2 h a 70 °C. Después de la conversión completa, se agrega DCM, y la solución se lava con agua. La fase orgánica se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **G-86a**.

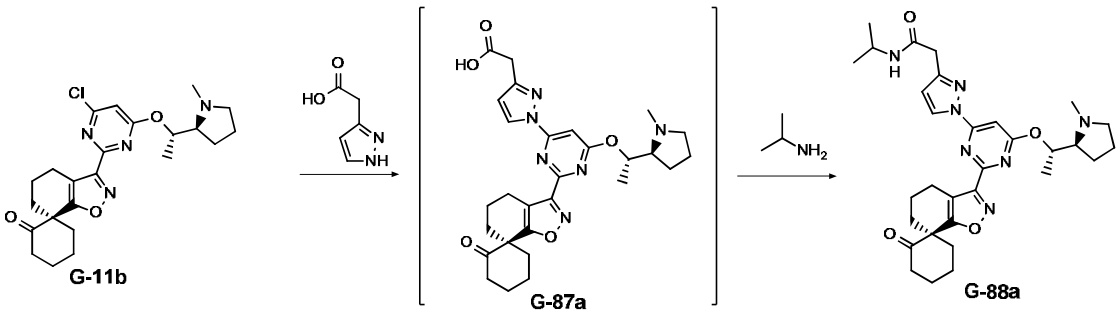
Los siguientes intermediarios **G-86** (Tabla 52) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 52

N.°	**Estructura**	**t_{ret} [min]**	**$[M+H]^+$**	**Método de HPLC**
G-86a		0,96	549	C

G-86b		0,92	579	C
G-86c		0,88	579	C
G-86d		0,69	550	C
G-86e		1,34	520	A

Procedimiento experimental para la síntesis de **G-88a**

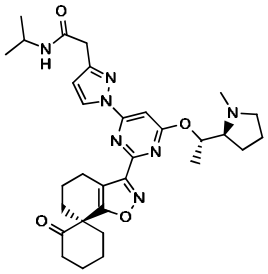
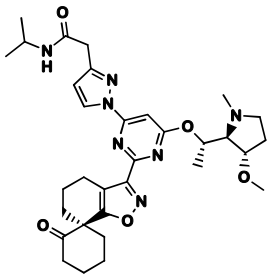
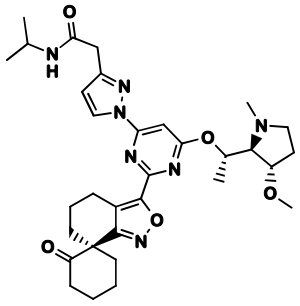


G-11b (4,00 g, 8,99 mmol, 1 equiv.), clorhidrato de ácido 2-(1H-pirazol-3-

il)acético (1,73 g, 10,34 mmol, 1,15 equiv.) y carbonato de cesio (8,79 g, 26,97 mmol, 3 equiv.) se disuelven en DMSO (20 ml). La reacción se agita durante 1,5 h a 90 °C. Después de la conversión completa al intermediario deseado, la mezcla de reacción se enfría hasta RT, se agrega isopropilamina (1,55 ml, 17,98 mmol, 2,0 equiv.), 1-metilimidazol (1,43 ml, 17,98 mmol, 2,0 equiv.) y hexafluorofosfato de cloro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio (5,15 g, 17,98 mmol, 2,0 equiv.) y la mezcla se agita durante 15 min a RT. Después de la conversión completa, se agrega DCM, y la solución se lava con agua y salmuera. La fase orgánica se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **G-88a**.

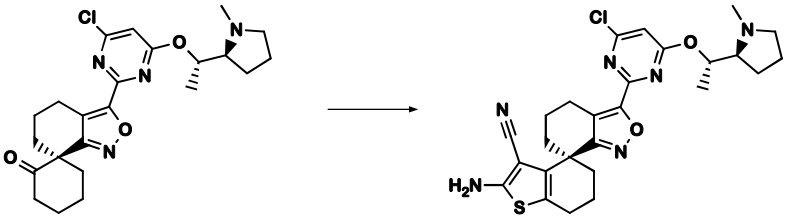
Los siguientes intermediarios **G-88** (Tabla 53) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 53

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
G-88a		0,78	576	C
G-88b		0,76	606	C
G-88c		0,80	606	C

Síntesis de aminocianotiofenos I y II

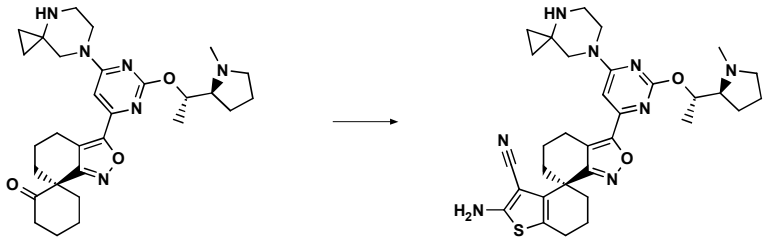
Procedimiento experimental para la síntesis de **I-1**



G-12b I-1

A una solución de **G-12b** (76,1 mg, 0,157 mmol, 1,00 equiv.) y tamices moleculares (3 Å) en MeOH (2 ml) en atmósfera de argón se agrega malononitrilo (14,5 mg, 0,209 mmol, 1,33 equiv.), azufre (10,1 mg, 0,312 mmol, 2,00 equiv.) y ß-alanina (19,4 mg, 0,218 mmol, 1,40 equiv.). La mezcla de reacción se agita a 80 °C durante la noche. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se enfría hasta rt, se filtra y se extrae con DCM y solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado. Las fases orgánicas se combinan y se concentran a presión reducida. El residuo se disuelve en ACN y agua y se purifica mediante cromatografía de RP básica para obtener el producto deseado **I-1** (método de HPLC: A, t_{ret} = 2,16 min; $[M+H]^+$ = 525).

Procedimiento experimental para la síntesis de **I-2**



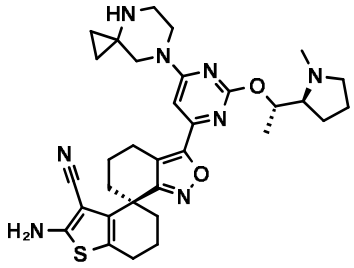
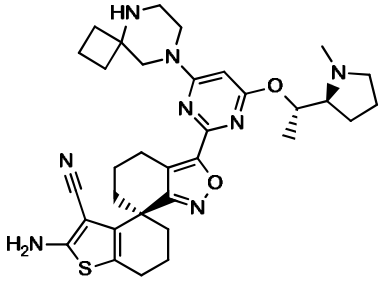
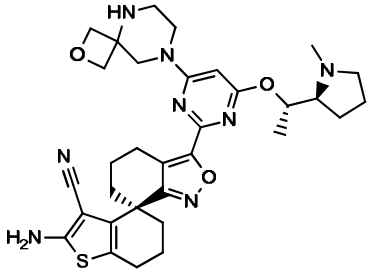
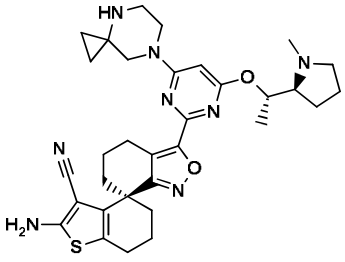
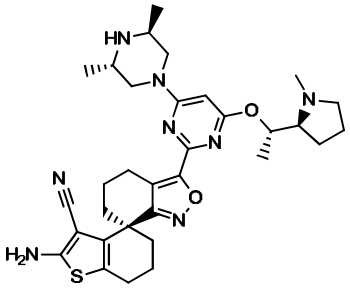
G-30a I-2

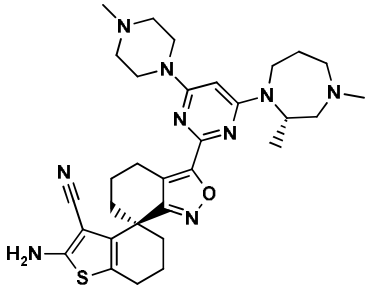
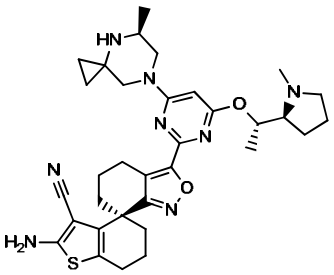
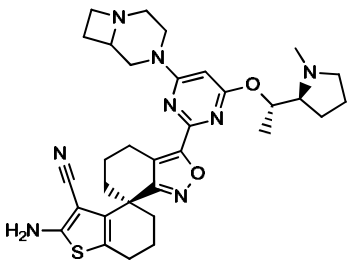
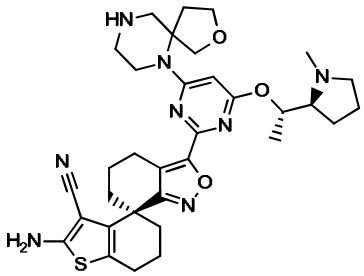
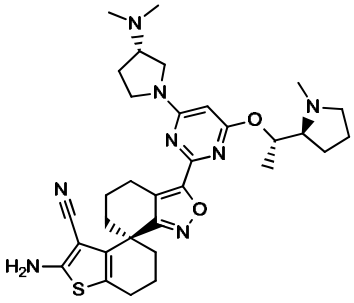
G-30a (80,0 mg, 154 µmol, 1,00 equiv.), malononitrilo (64,2 mg, 953 µmol, 6,20 equiv.), azufre (23,1 mg, 791 µmol, 4,70 equiv.), ß-alanina (60,9 mg, 684 µmol, 4,50 equiv.) y sulfato de magnesio (23,5 mg, 195 µmol, 1,30 equiv.) se suspenden en EtOH (2,0 ml) y se agitan a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se filtra y se lava con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se separa y la fase acuosa restante se extrae con EtOAc (2x). Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio, se evaporan y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **I-2**.

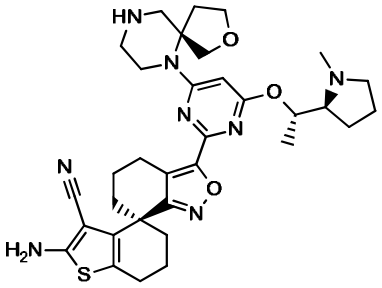
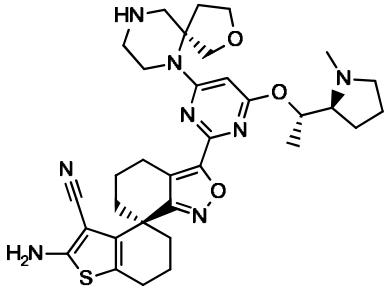
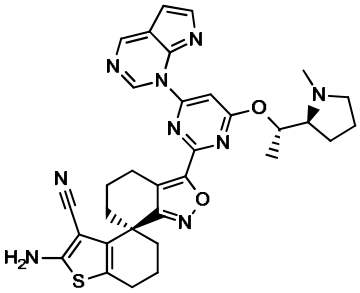
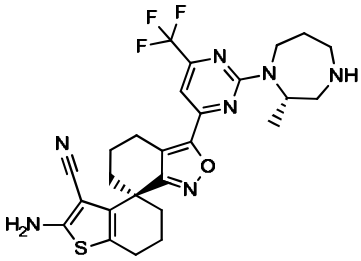
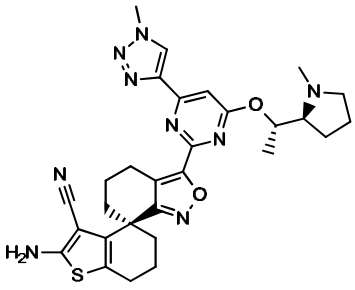
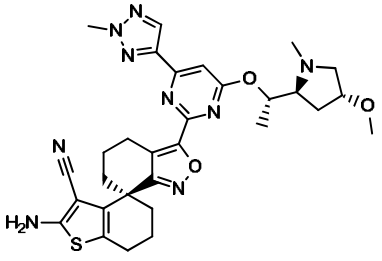
Los siguientes compuestos finales **I** (

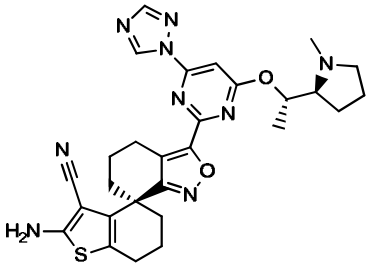
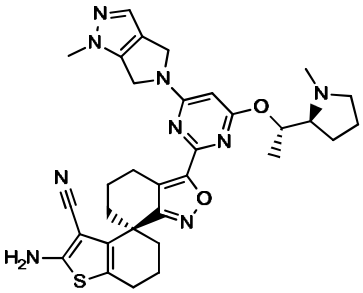
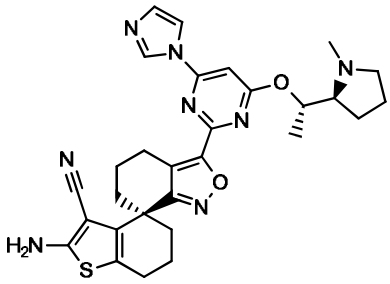
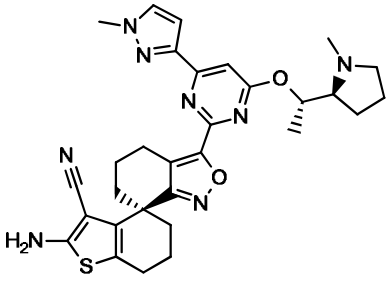
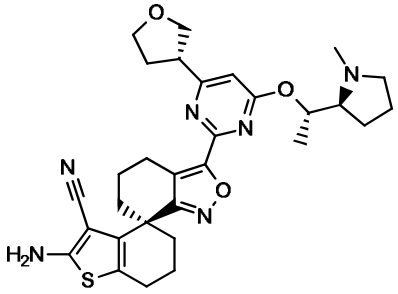
Tabla 54) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

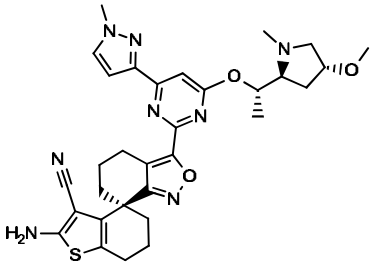
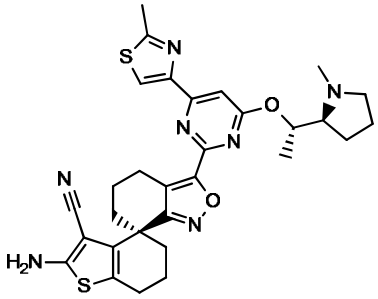
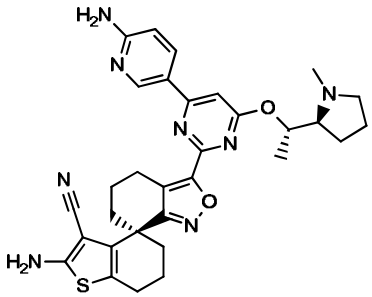
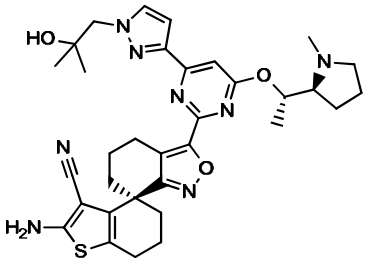
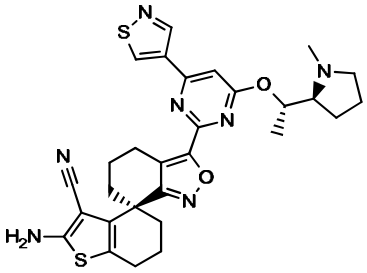
Tabla 54

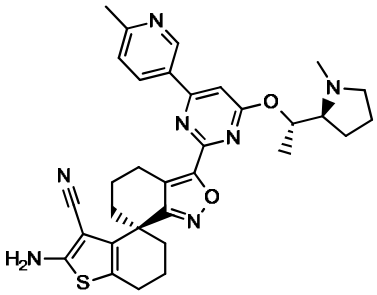
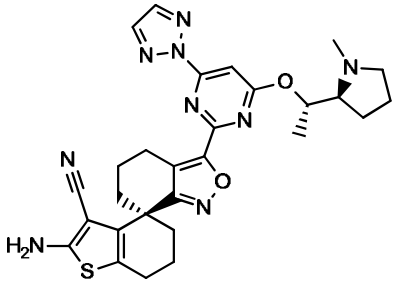
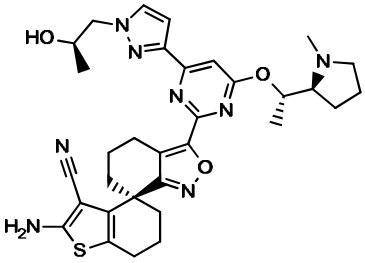
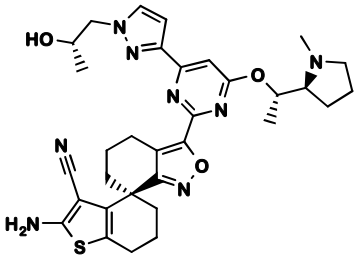
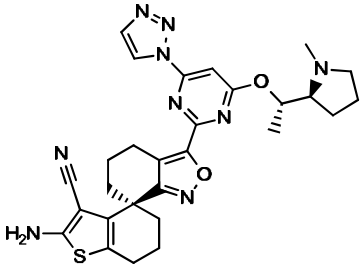
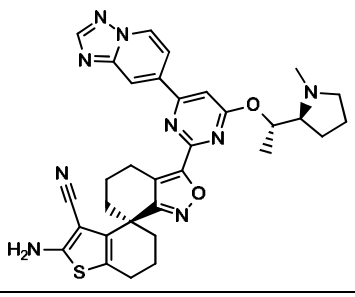
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
I-2		1,41	601	A
I-3		1,58	615	A
I-4		1,34	617	A
I-5		1,43	601	A
I-6		1,45	603	A

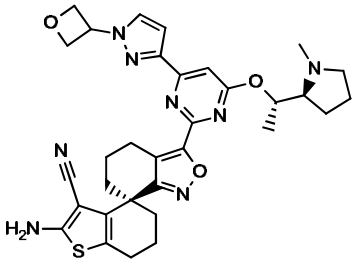
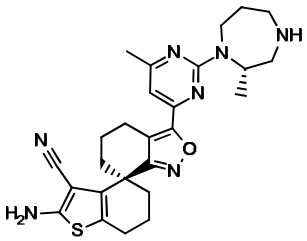
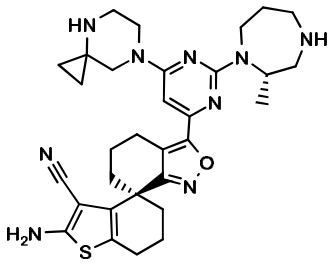
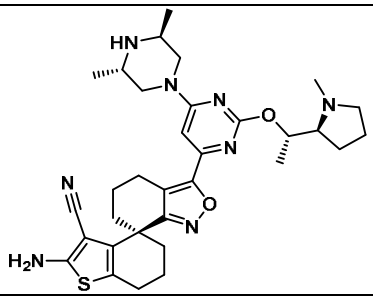
I-7		1,42	588	A
I-8		1,51	615	A
I-9		1,43	601	A
I-10		1,40	631	A
I-11		1,64	603	A

I-12		1,38	631	A
I-13		1,39	631	A
I-14		1,64	608	A
I-15		1,57	544	A
I-16		1,45	572	A
I-17		1,51	602	A

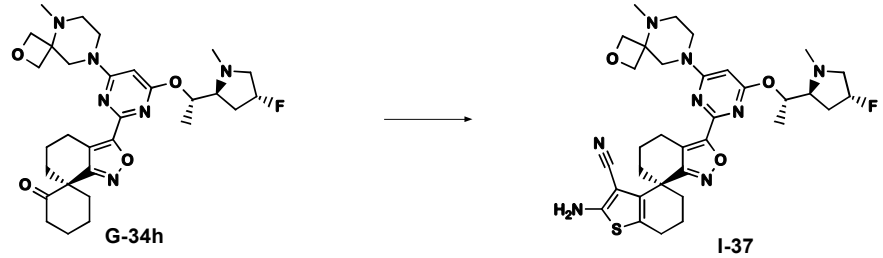
I-18		1,48	558	A
I-19		1,52	612	A
I-20		1,42	557	A
I-21		1,53	571	A
I-22		1,51	561	A

I-23		1,47	601	A
I-24		1,68	588	A
I-25		1,42	583	A
I-26		1,51	629	A
I-27		1,59	574	A

I-28		1,56	582	A
I-29		1,54	558	A
I-30		1,45	615	A
I-31		1,44	615	A
I-32		1,51	558	A
I-33		1,46	608	A

I-34		1,51	613	A
I-35		1,42	490	A
I-36		1,42	490	A
I-61		1,46	603	A

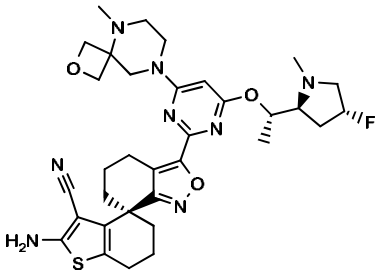
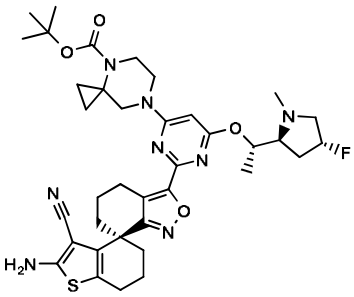
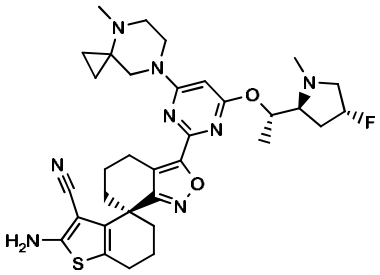
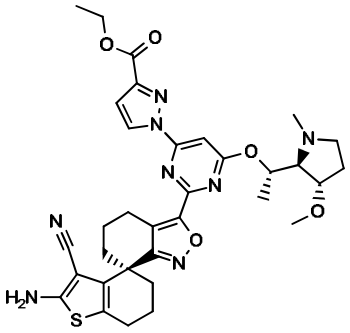
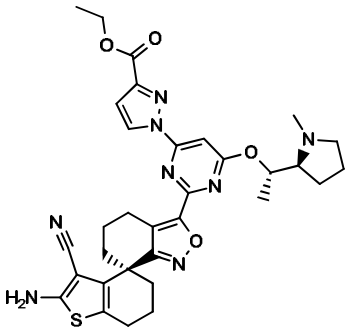
Procedimiento experimental para la síntesis de **I-37**

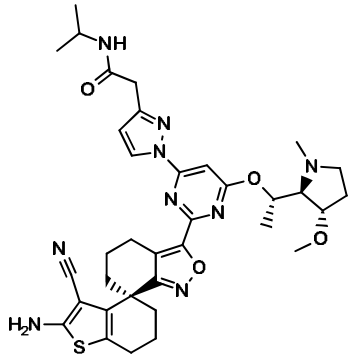
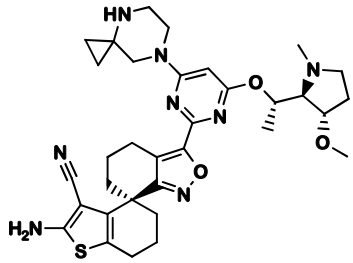
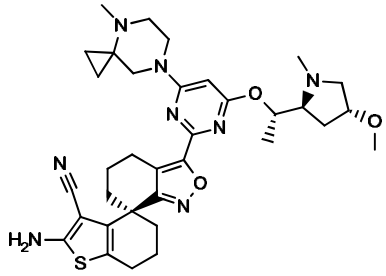


G-34h (91,0 mg, 0,160 mmol, 1,00 equiv.), acetato de amonio (26,3 mg, 0,320 mmol, 2,00 equiv.) y azufre (10,3 mg, 0,320 mmol, 2,00 equiv.) se suspenden en EtOH (1,0 ml) y se agitan a 60 °C durante 15 min. Se agrega malonitrilo (22,3 mg, 0,320 mmol, 2,00 equiv.). La reacción se agita durante 5 h a 80 °C. Después de la conversión completa, la mezcla se diluye con DMSO, se filtra y se purifica con cromatografía de RP para obtener **I-37**.

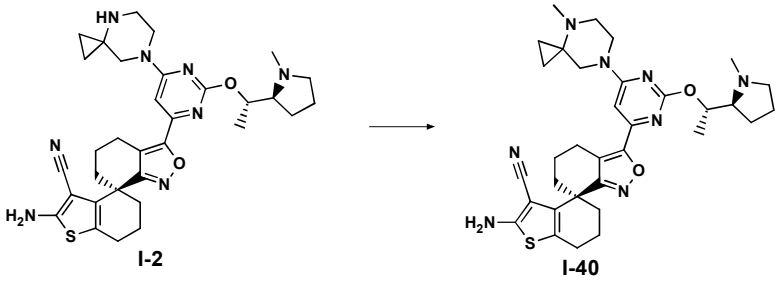
Los siguientes compuestos finales **I** (Tabla 55) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 55

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
I-37		1,44	649	A
I-38		1,23	719	B
I-39		1,57	633	A
I-46		0,92	659	C
I-47		0,94	629	C

I-48		1,48	686	A
I-49		1,45	631	A
I-50		1,53	645	A

Procedimiento experimental para la síntesis de **I-40**



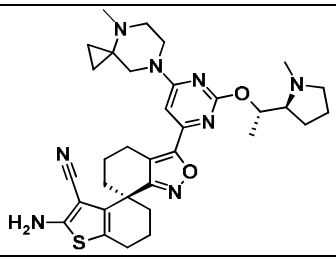
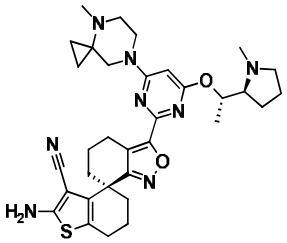
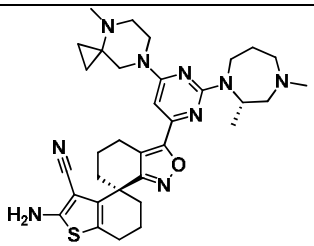
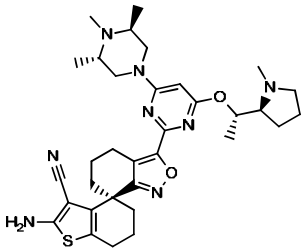
I-2 **I-40**

I-2 (52 mg, 87 µmol, 1,0 equiv.) se disuelve en DCM (1,0 ml) y se agrega formaldehído (6,2 µl, 82 µmol, 1,0 equiv.). La solución se agita a rt durante 4 h, luego, se agrega triacetoxiborohidruro de sodio (23 mg, 0,10 mmol, 1,2 equiv.) y la suspensión se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se inactiva con agua, se diluye con DCM y se lava con agua. La fase orgánica se separa y la fase acuosa restante se extrae con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan con sulfato de magnesio, se evaporan y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **I-40**.

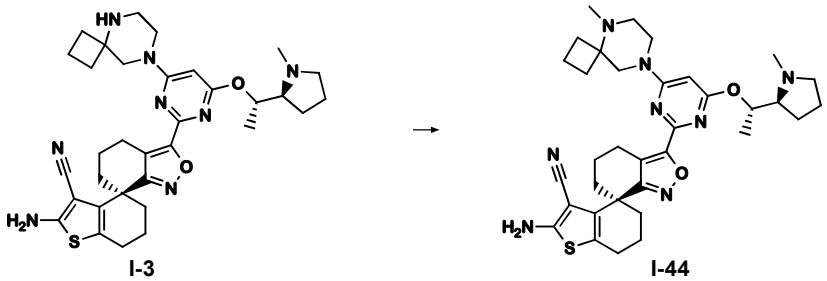
Los siguientes compuestos finales **I** (Tabla 56) están disponibles de una

manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 56

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
I-40		1,51	615	A
I-41		1,55	615	A
I-42		1,58	614	A
I-43		1,60	617	A

Procedimiento experimental para la síntesis de **I-44**

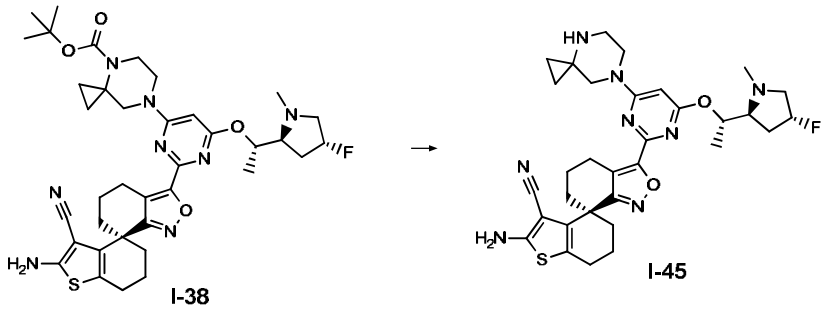


I-3 **I-44**

I-3 (51 mg, 83 µmol, 1,0 equiv.) se disuelve en THF, se enfría con un baño de hielo/agua durante 15 min, luego, se agrega NaH (60 % en aceite mineral, 6,5 mg, 0,16 mmol, 2,0 equiv.) y se agita durante 10 min. Se agrega yoduro de metilo (5,7 µl, 9,2 µmol, 1,1 equiv.), la reacción se calienta hasta rt y se agita durante 18 h a rt.

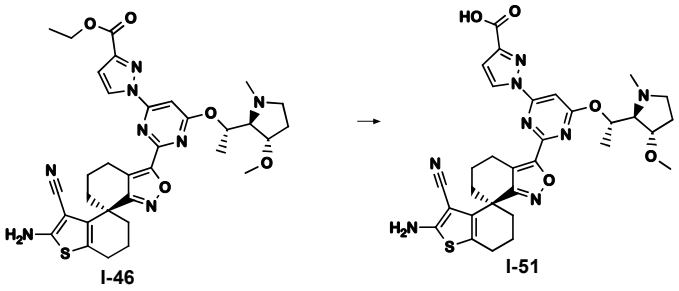
Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se extrae con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se disuelve en DMSO y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **I-44** (método de HPLC: A, t_{ret} = 1,69 min; [M+H] = 629).

Procedimiento experimental para la síntesis de **I-45**



I-38 (225 mg, 0,31 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en DCM/TFA (1:1, 2,0 ml) y la reacción de agita a rt durante 3 h. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se concentra al vacío y se purifica con cromatografía de RP, lo que produce **I-45** (método de HPLC: A, t_{ret} = 1,47 min; [M+H] = 619).

Procedimiento experimental para la síntesis de **I-51**

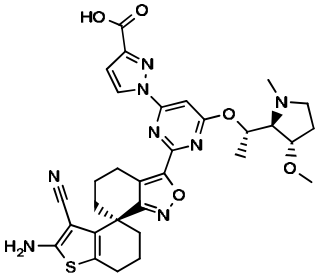
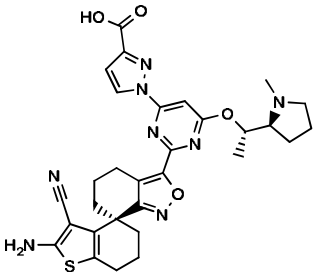


A una suspensión de **I-46** (2,73 g, 4,14 mmol, 1,0 equiv.) en etanol (47 ml) se agrega hidróxido de potasio (1,91 g, 29,0 mmol, 7,0 equiv.) disuelto en agua (53 ml) y la mezcla se agita durante 2 h a rt. Después de la conversión completa, la mezcla se acidifica hasta pH 6, se elimina el etanol a presión reducida y el precipitado resultante se recolecta mediante repetición de centrifugado y lavado con agua y se seca a presión reducida para obtener el producto deseado **I-51**. El producto crudo se usa sin purificación adicional.

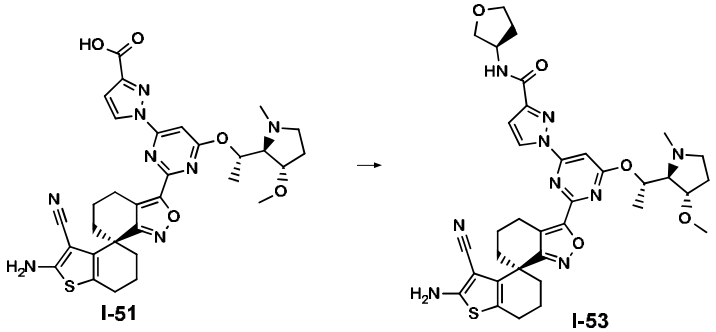
Los siguientes compuestos finales **I** (

Tabla 57) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 57

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
I-51		0,56	631	C
I-52		1,08	601	A

Procedimiento experimental para la síntesis de **I-53**

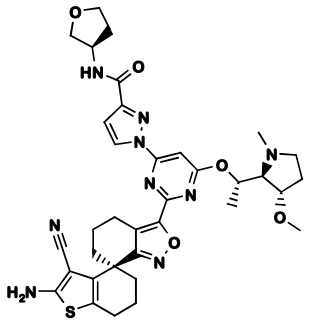
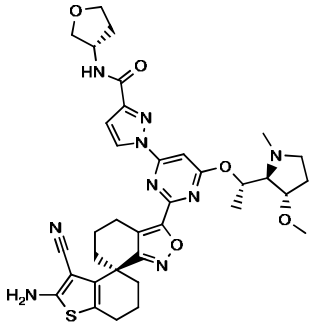
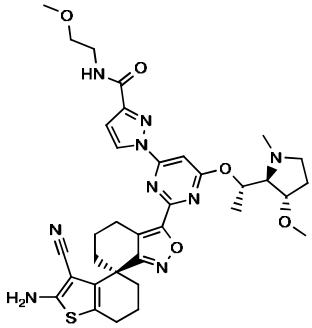
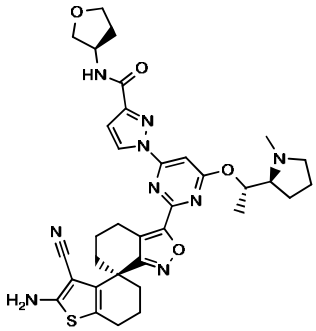


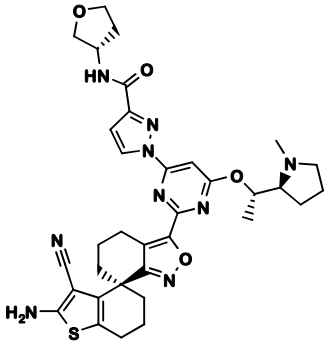
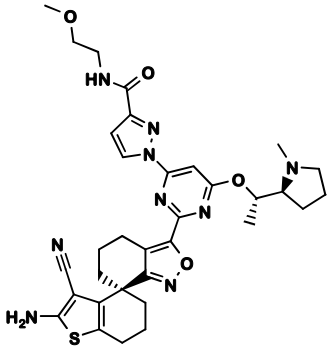
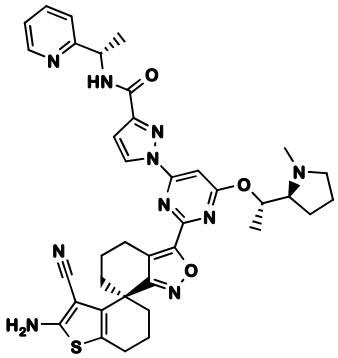
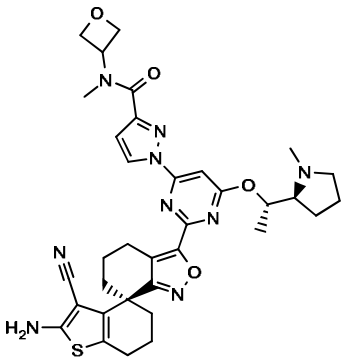
A una solución de **I-51** (90,1 mg, 0,14 mmol, 1,0 equiv.) en DMSO (0,7 ml) se agrega clorhidrato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-amina (21,9 mg, 0,17 mmol, 1,2 equiv.), 1-metilimidazol (45,6 µl, 0,57 mmol, 4,0 equiv.) y clor-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio-hexafluorofosfato (57,3 mg, 0,20 mmol, 1,4 equiv.) y la mezcla se agita durante 1 h a rt. Después de la conversión completa, la mezcla se diluye con ACN y el producto se aísla mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **I-53**.

Los siguientes compuestos finales **I** (

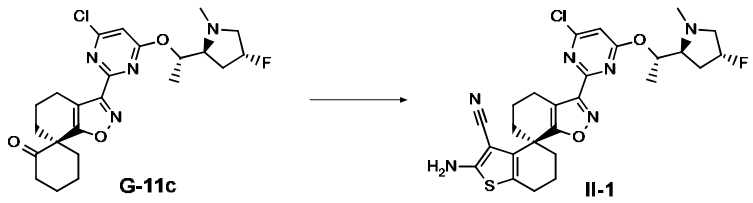
Tabla 58) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 58

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
I-53		1,46	700	A
I-54		1,45	700	A
I-55		1,47	688	A
I-56		1,50	670	A

I-57		1,50	670	A
I-58		1,51	658	A
I-59		1,59	705	A
I-60		1,48	670	A

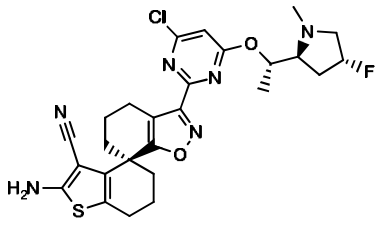
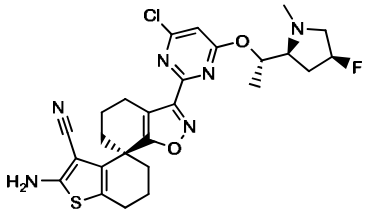
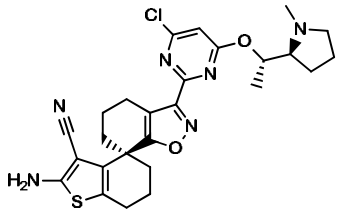
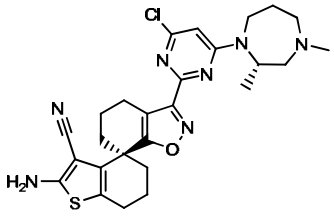
Procedimiento experimental para la síntesis de **II-1**

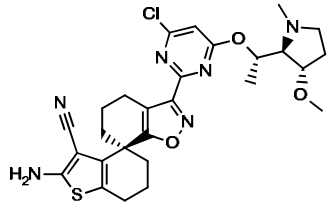
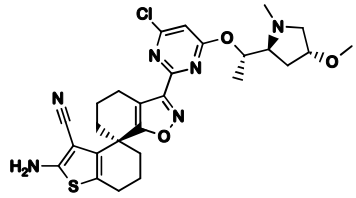
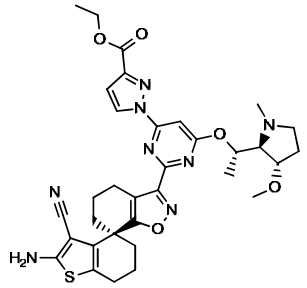
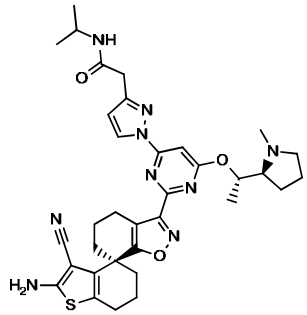
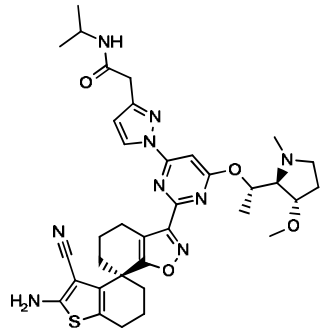


G-11c (1,20 g, 2,59 mmol, 1,00 equiv.), acetato de amonio (319 mg, 4,15 mmol, 1,60 equiv.) y azufre (133 mg, 4,15 mmol, 1,60 equiv.) se disuelven en EtOH (12 ml) y se agitan a 60 °C durante 15 min. Se agrega malonitrilo como una solución en EtOH (3,77 ml, 4,28 mmol, 1,65 equiv.) lentamente por goteo (8 ml/h). La reacción se agita durante 5 h a 80 °C. Después de la conversión completa, la reacción se concentra y purifica mediante cromatografía de NP. Las fracciones de producto se concentran y se extraen con DCM y $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica se concentra a presión reducida para obtener **II-1**.

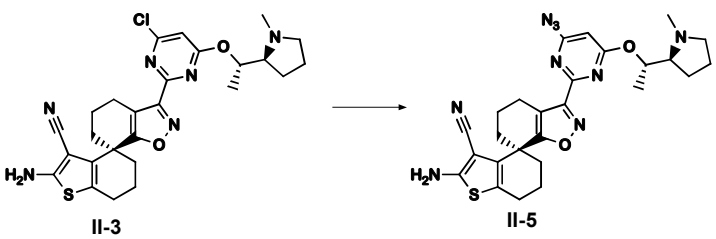
Los siguientes compuestos finales **II** (Tabla 59) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 59

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
II-1		1,59	543	A
II-2		1,55	543	A
II-3		0,83	525	E
II-4		0,89	525	E

II-179		1,11	556	B
II-180		1,54	556	A
II-181		0,91	659	C
II-182		1,50	656	A
II-183		1,46	686	A

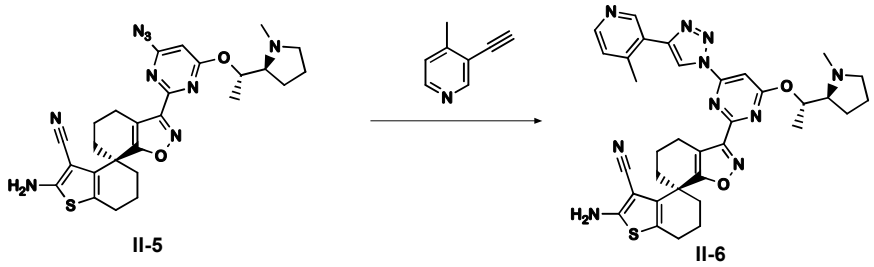
Procedimiento experimental para la síntesis de **II-5**



II-3 II-5

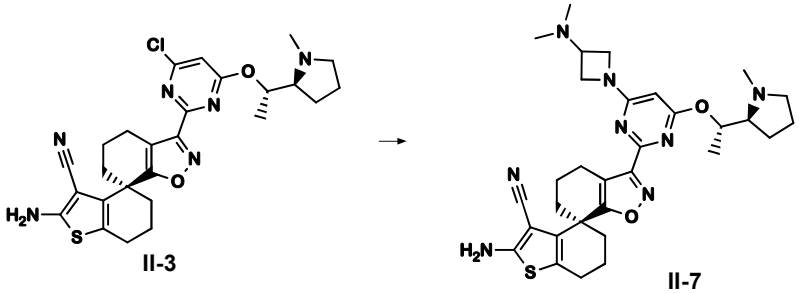
II-3 (100 mg, 0,152 mmol, 1,00 equiv.) se disuelve en DMF (1 ml) y se agrega azida de sodio (17,8 mg 0,274 mmol, 1,80 equiv.), la reacción se agita durante 16 h a 50 °C. Después de la conversión completa, la reacción se extrae con DCM/agua. La fase orgánica se concentra a presión reducida para obtener **II-5** (método de HPLC: A, t_{ret} = 1,63 min; $[M+H]^+$ = 532).

Procedimiento experimental para la síntesis de **II-6**



II-5 (40 mg, 0,068 mmol, 1,0 equiv.), 3-etinil-4-metilpiridina (10 mg, 0,088 mmol, 1,3 equiv.) y yoduro de cobre (I) (2,6 mg, 0,01 mmol, 0,20 equiv.) se disuelven en DCM (500 µl) y se agrega DIPEA (24 µl, 0,14 mmol, 2,0 equiv.). La solución marrón se agita a rt. Después de 30 min, se agrega más 3-etinil-4-metilpiridina (10 mg, 0,088 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se agita durante 18 h a rt. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se extrae con DCM y solución de cloruro de amonio, se seca, se filtra y se concentra. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto final deseado **II-6** (método de HPLC: A, t_{ret} = 1,56 min; $[M+H]^+$ = 649).

Procedimiento experimental para la síntesis de **II-7**

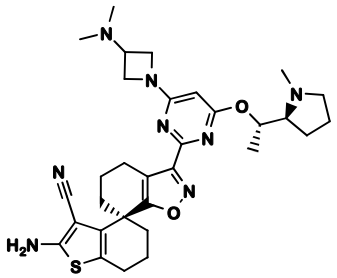
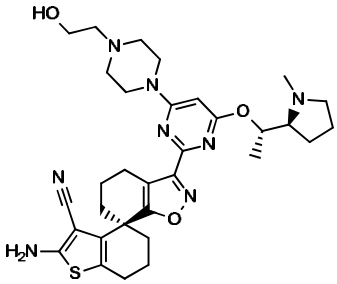
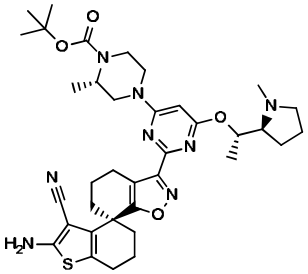
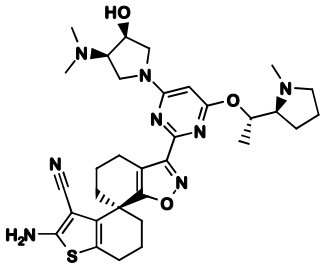
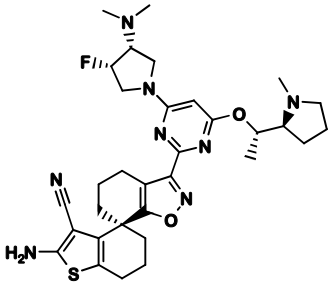


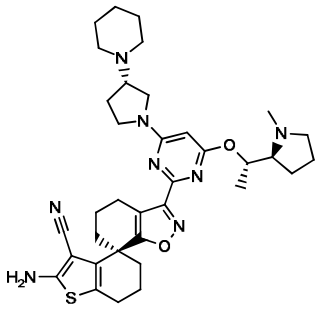
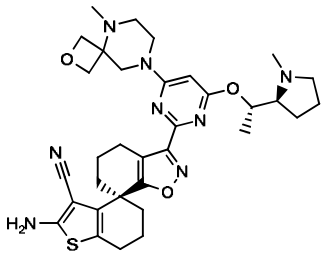
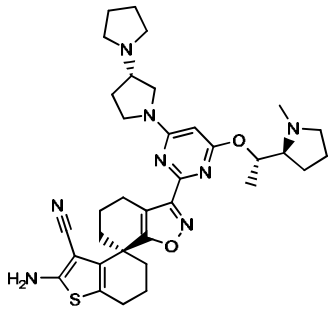
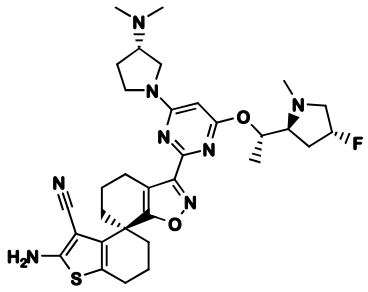
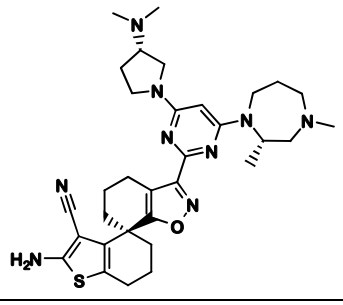
II-3 (100 mg, 0,190 mmol, 1,00 equiv.) se suspende en EtOH (700 µl). Se agregan DIPEA (116 µl, 0,667 mmol, 3,00 equiv.) y diclorhidrato de N,N-dimetilazetidin-3-amina (41,6 mg, 0,229 mmol, 1,20 equiv.) y la mezcla de reacción se agita durante la noche a 80 °C. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se filtra y se purifica con cromatografía de RP para obtener el producto final deseado **II-7**.

Los siguientes compuestos finales **II** (Tabla 60) están disponibles de una

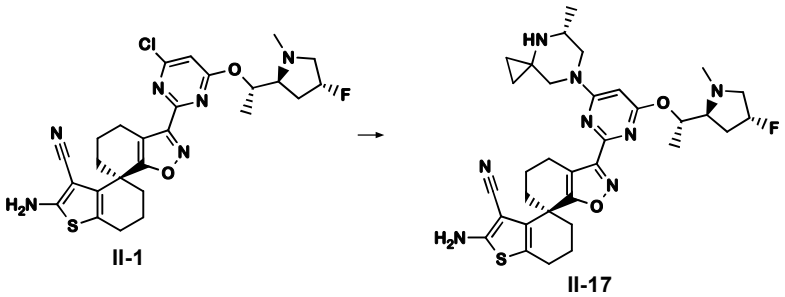
manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 60

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
II-7		1,50	589	A
II-8		1,33	619	A
II-9		1,75	689	A
II-10		1,49	619	A
II-11		1,48	621	A

II-12		1,66	643	A
II-13		1,40	631	A
II-14		1,63	629	A
II-15		1,52	621	A
II-16		1,43	602	A

Procedimiento experimental para la síntesis de **II-17**



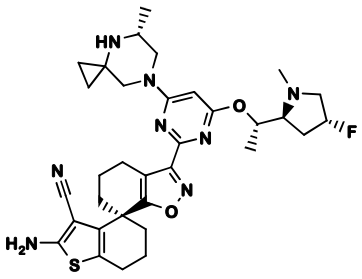
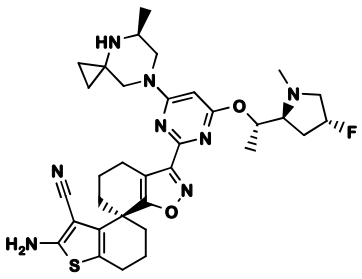
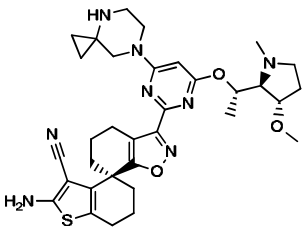
II-1 II-17

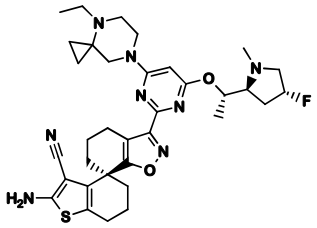
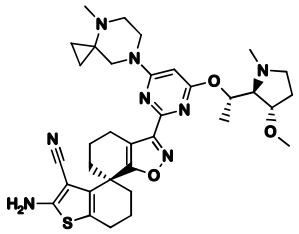
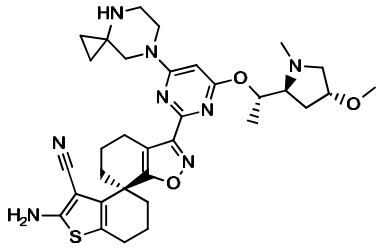
II-1 (0,10 g, 0,18 mmol, 1,0 equiv.) se suspende en DMSO (0,50 ml). Se agregan DIPEA (0,11 ml, 0,57 mmol, 3,1 equiv.) y diclorhidrato de (R)-5-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octano (42 mg, 0,20 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla de reacción se agita durante 2 h a 80 °C. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se purifica con cromatografía de RP.

Los siguientes compuestos finales **II** (

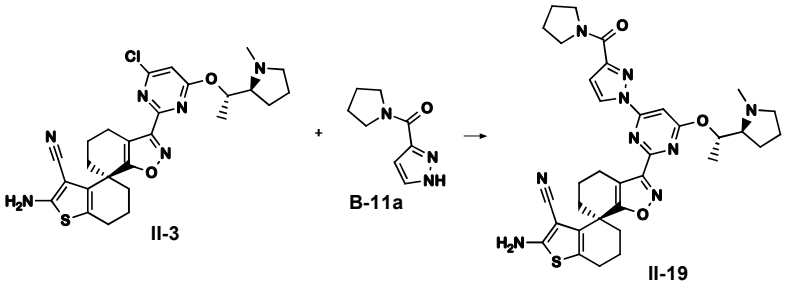
Tabla 61) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 61

N.°	**Estructura**	**t_{ret} [min]**	**$[M+H]^+$**	**Método de HPLC**
II-17		1,50	633	A
II-18		1,50	633	A
II-184		1,43	631	A

II-185		1,63	647	A
II-186		1,54	645	A
II-187		1,41	631	A

Procedimiento experimental para la síntesis de **II-19**

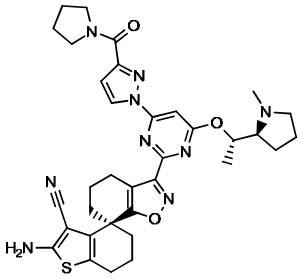
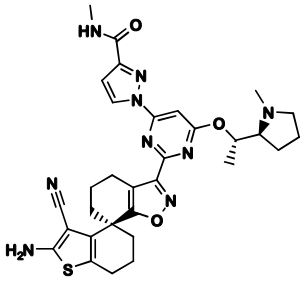
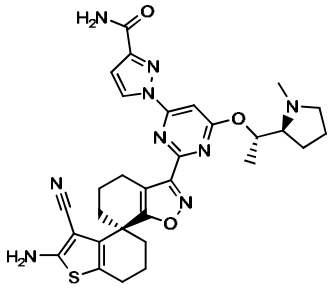
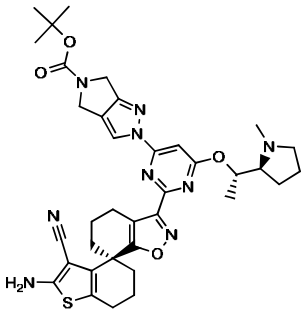
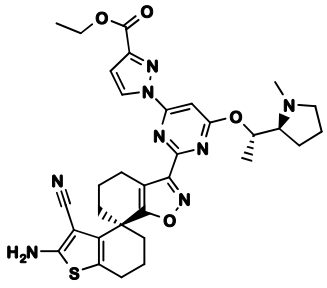


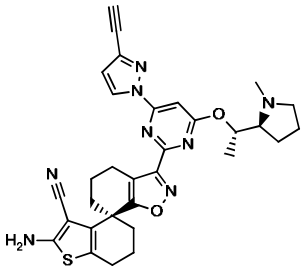
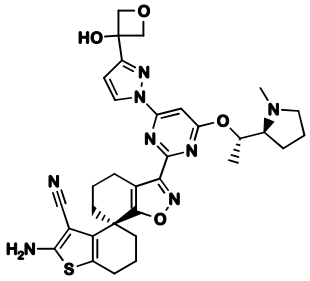
II-3 (80 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv.) y **B-11a** (50,3 mg, 0,31 mmol, 2,0 equiv.) se disuelven en THF (1,0 ml), se agrega carbonato de cesio (123 mg, 0,38 mmol, 2,5 equiv.) y la mezcla se agita durante 3 h a 65 °C. Después de la conversión completa, se agrega solución de $NaHCO_3$ saturado y el producto se extrae con DCM. La fase orgánica se seca, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto final deseado **II-19**.

Los siguientes compuestos finales **II** (

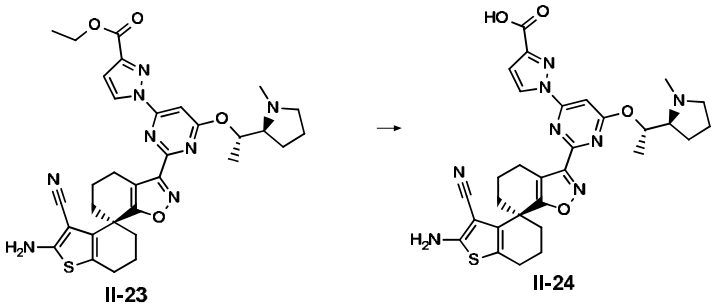
Tabla 62) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 62

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
II-19		1,58	654	A
II-20		1,46	614	A
II-21		1,39	600	A
II-22		1,77	698	A
II-23		1,66	629	A

II-188		0,92	581	C
II-189		1,42	629	A

Procedimiento experimental para la síntesis de **II-24**



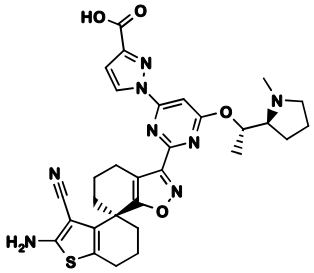
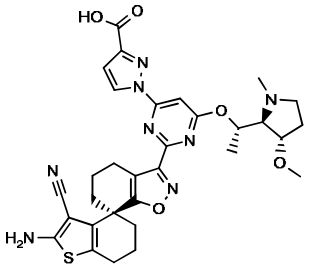
II-23 **II-24**

A una solución de **II-23** (100 mg, 0,159 mmol, 1,0 equiv.) en 1-propanol (1 ml) se agrega hidróxido de sodio (4 M en agua, 99,4 µl, 0,40 mmol, 2,5 equiv.) y la mezcla se agita durante 30 min a rt. Después de la conversión completa, se agrega $NaHCO_3$ saturado, la mezcla se lava con DCM, luego, la fase acuosa se acidifica con HCl y se extrae con DCM. Las fases orgánicas se secan, se filtran y se concentran, y el producto crudo se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **II-24**.

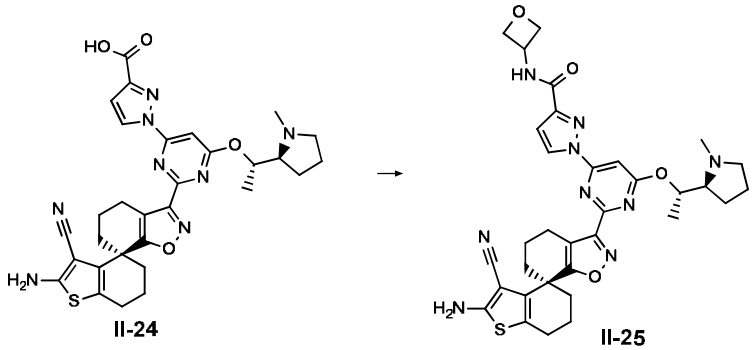
Los siguientes compuestos finales **II** (

Tabla 63) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 63

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
II-24		1,11	601	A
II-190		0,56	631	C

Procedimiento experimental para la síntesis de **II-25**



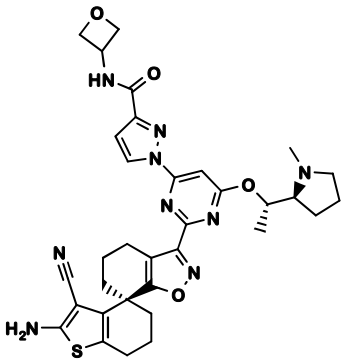
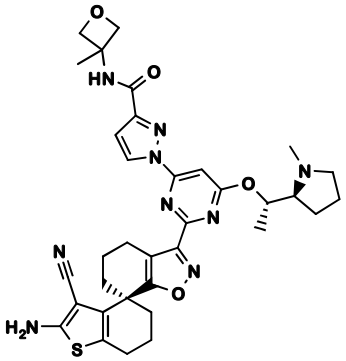
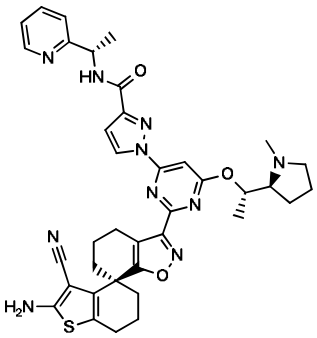
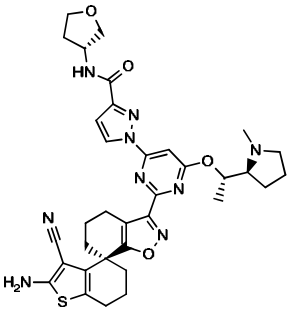
II-24 **II-25**

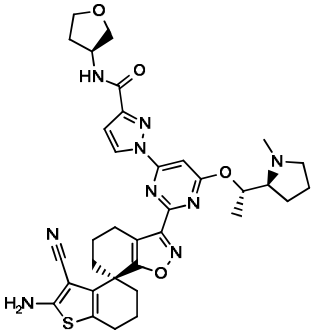
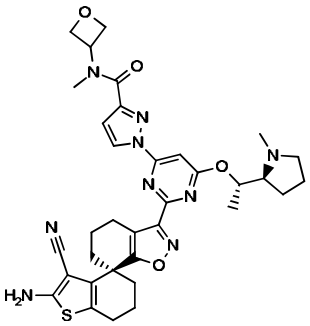
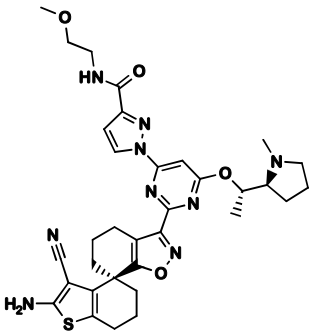
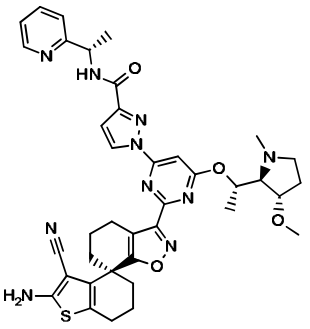
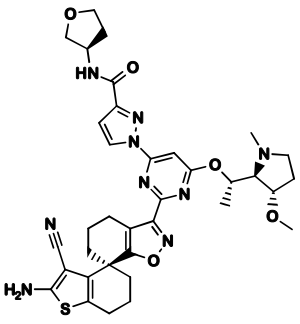
A una solución de **II-24** (40 mg, 0,067 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (0,4 ml) se agrega clorhidrato de oxetan-3-amina (15 mg, 0,133 mmol, 2,0 equiv.), DIPEA (22,3 µl, 0,166 mmol, 2,5 equiv.) y anhídrido 1-propanofosfónico (29,7 µl, 1,00 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla se agita durante 3 h a rt. Después de la conversión completa, se agrega $NaHCO_3$ saturado y la mezcla se extrae con DCM. Las fases orgánicas se secan, se filtran y se concentran, y el producto crudo se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **II-25**.

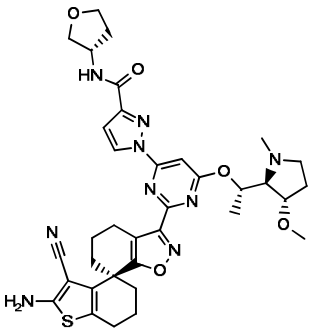
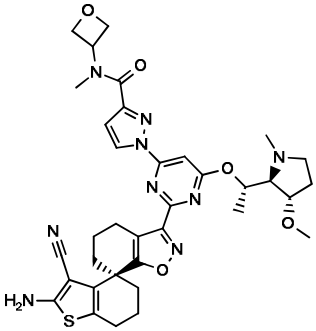
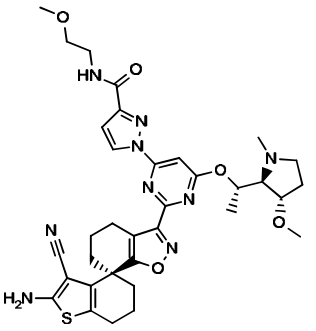
Los siguientes compuestos finales **II** (

Tabla 64) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

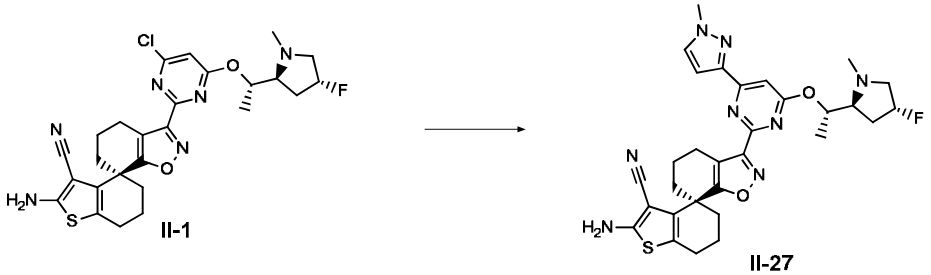
Tabla 64

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
II-25		1,44	656	A
II-26		1,49	670	A
II-191		1,57	705	A
II-192		1,48	670	A

II-193		1,47	670	A
II-194		1,46	670	A
II-195		1,50	658	A
II-196		1,53	735	A
II-197		1,44	700	A

II-198		1,44	700	A
II-199		1,43	700	A
II-200		1,46	688	A

Procedimiento experimental para la síntesis de **II-27**

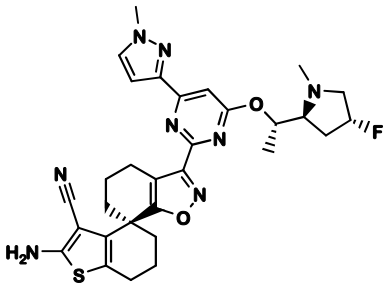
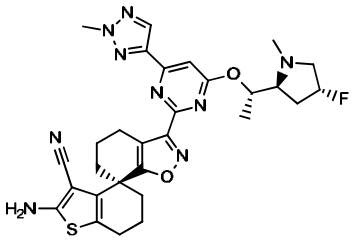
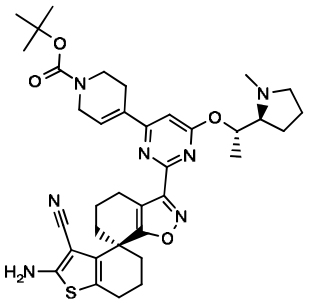


II-1 (70 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en dioxano (1 ml) y se agrega carbonato de cesio (2 M, 131 µl, 0,26 mmol, 2,5 equiv.) y la suspensión resultante se agita durante 10 min a 80 °C. Se agregan 1-metil-3-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (32,7 mg, 0,16 mmol, 1,5 equiv.) y XPhos-Pd-G3 (9,34 mg, 0,01 mmol, 0,1 equiv.). La reacción se agita en argón durante 10 min antes de que la mezcla de reacción se caliente durante 18 h a 80 °C. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se extrae con $NaHCO_3$ y DCM. La fase orgánica se

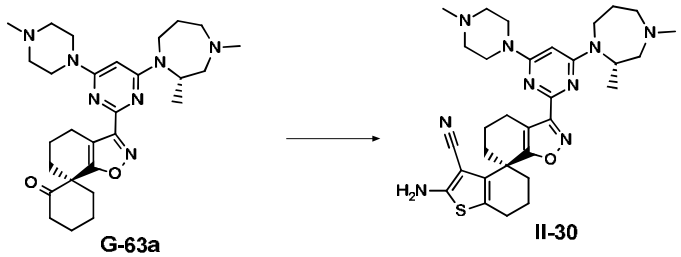
concentra a presión reducida, se disuelve en DMSO y se purifica mediante cromatografía de RP para obtener el producto deseado **II-27**.

Los siguientes compuestos finales **II** (Tabla 65) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 65

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
II-27		1,51	589	A
II-28		1,52	590	A
II-29		1,79	672	A

Procedimiento experimental para la síntesis de **II-30**



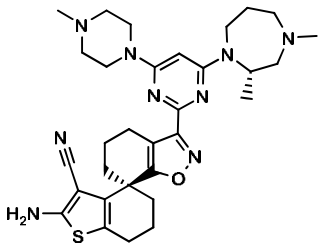
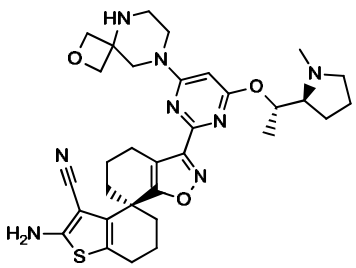
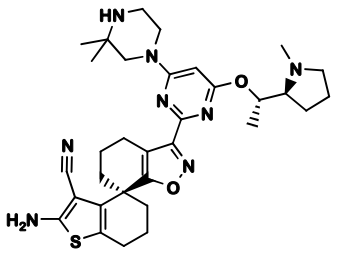
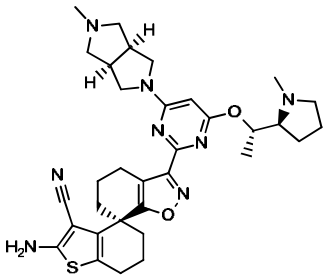
G-63a **II-30**

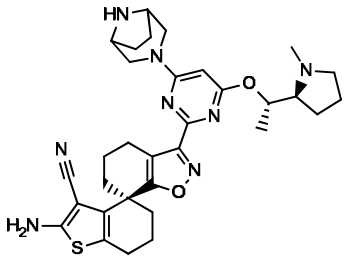
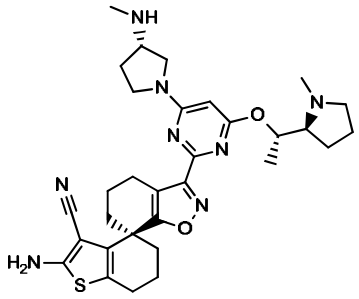
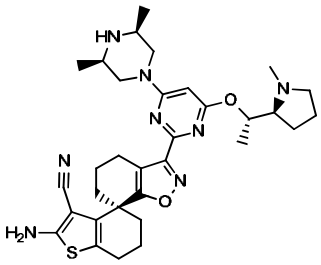
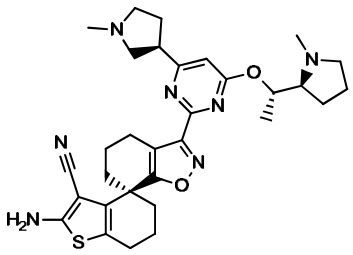
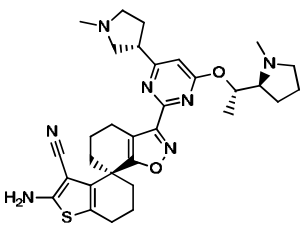
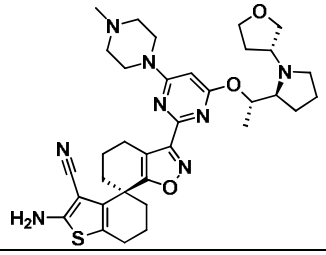
A una solución de **G-63a** (94,0 mg, 0,18 mmol, 1,0 equiv.) y tamices moleculares (3 Å) en EtOH anhidro (2 ml) en una atmósfera de argón se agregan malononitrilo (64,4 mg, 0,97 mmol, 5,0 equiv.), azufre (23,8 mg, 0,74 mmol, 4,0 equiv.) y ß-alanina (69,5 mg, 0,78 mmol, 4,0 equiv.). La mezcla de reacción se agita a 80 °C

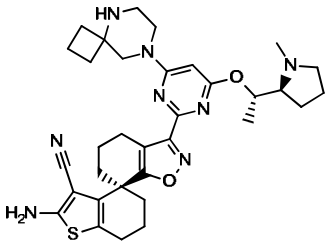
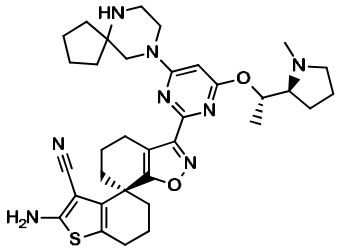
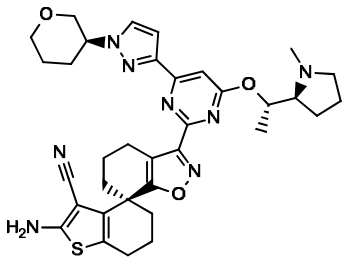
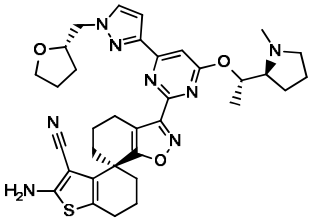
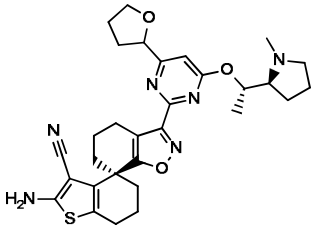
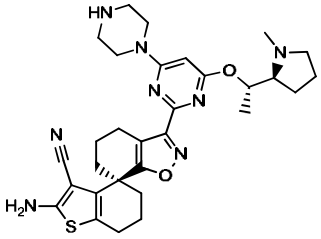
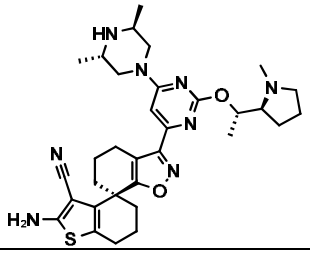
durante la noche. Después de la conversión completa, la mezcla se enfría hasta rt, se filtra y se extrae con DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las fases orgánicas se combinan y se concentran a presión reducida. El residuo se disuelve en ACN y agua y se purifica mediante cromatografía de RP básica para obtener el producto deseado **II-30.**

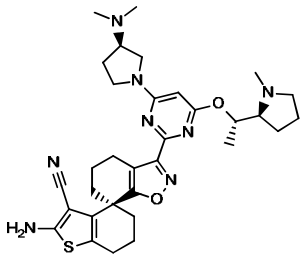
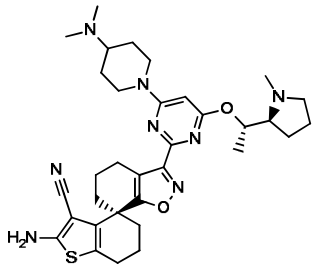
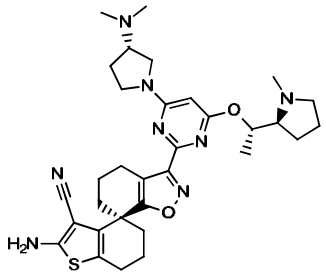
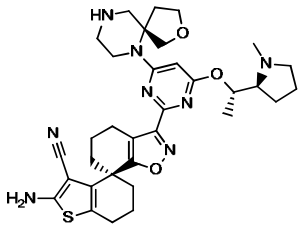
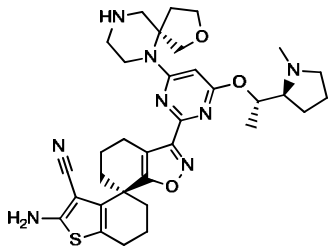
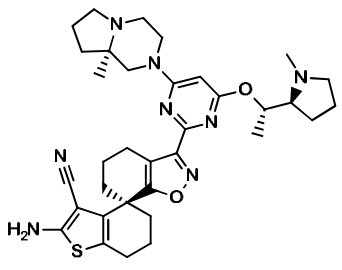
Los siguientes compuestos finales **II** (Tabla 66) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario. En el caso de **II-87**, se observa desprotección de Boc durante la reacción con **G-48r** como material de inicio.

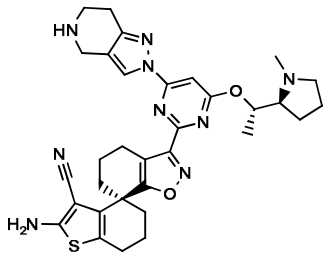
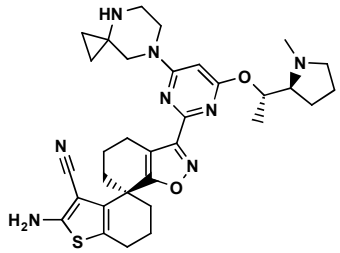
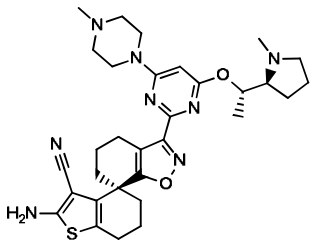
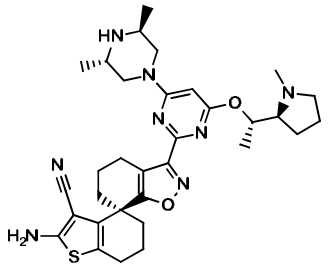
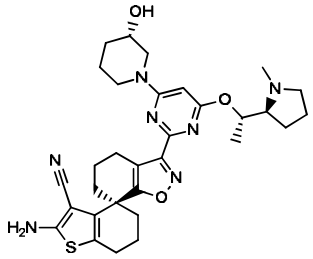
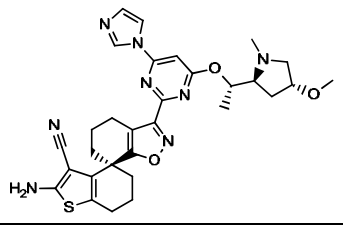
Tabla 66

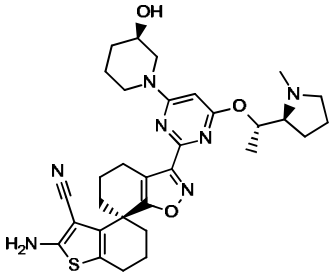
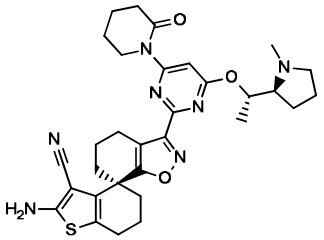
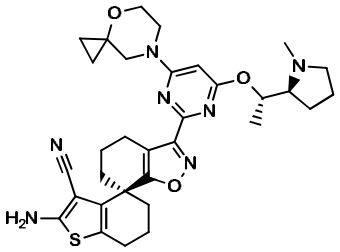
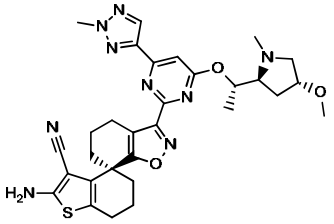
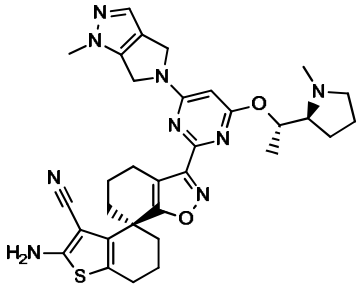
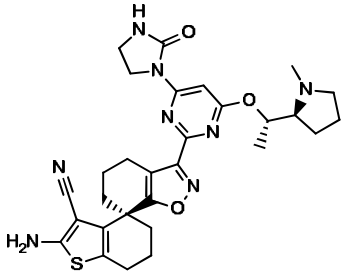
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
II-30		1,39	588	A
II-31		1,33	617	A
II-32		1,48	603	A
II-33		1,59	615	A

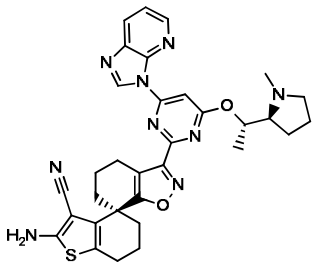
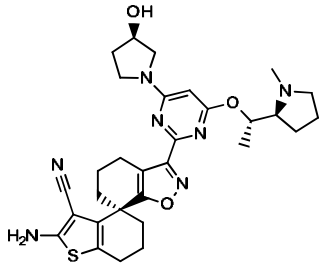
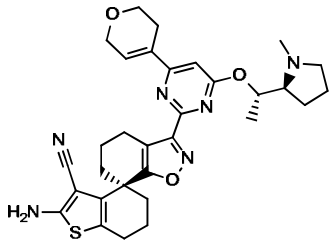
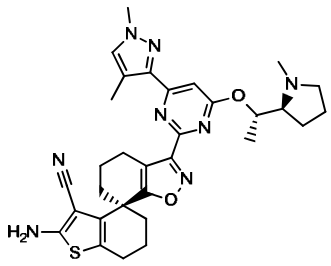
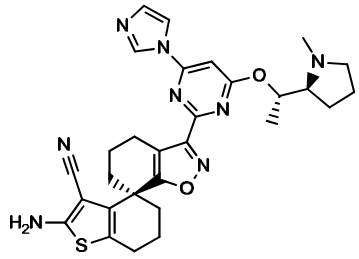
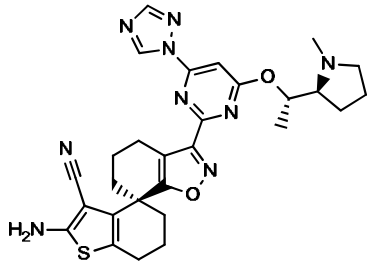
II-34		1,42	601	A
II-35		1,49	589	A
II-36		1,44	603	A
II-37		1,46	574	A
II-38		1,52	574	A
II-39		1,49	645	A

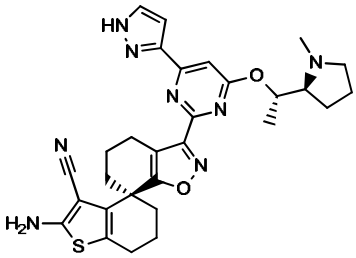
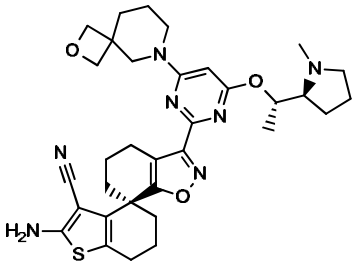
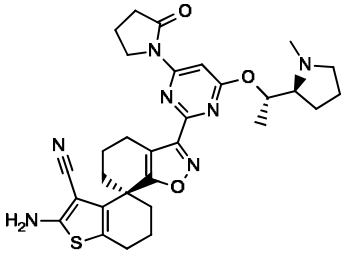
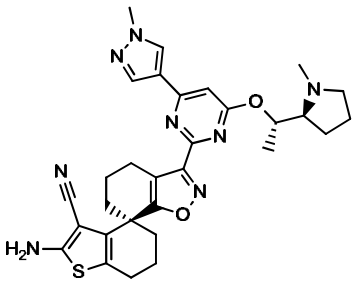
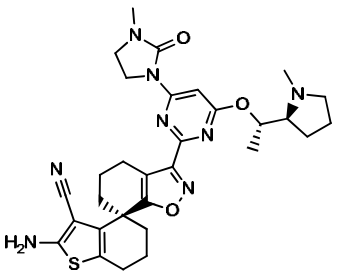
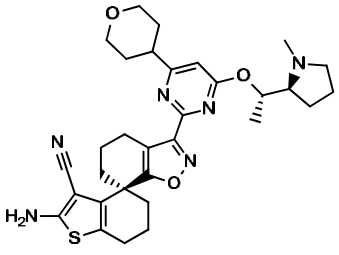
II-40		1,48	615	A
II-41		1,57	629	A
II-42		1,57	641	A
II-43		1,57	641	A
II-44		1,58	561	A
II-45		1,51	575	A
II-46		1,43	603	A

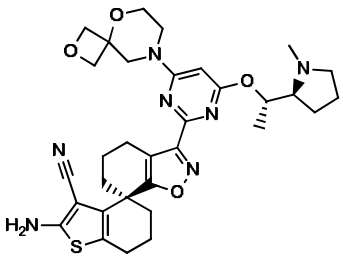
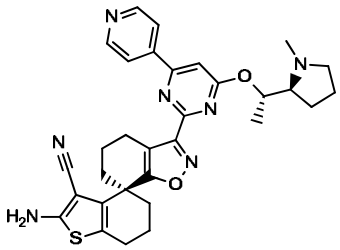
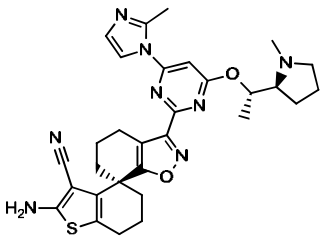
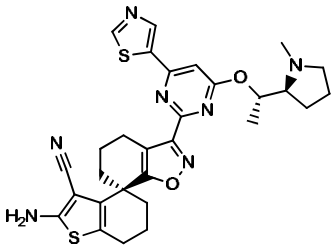
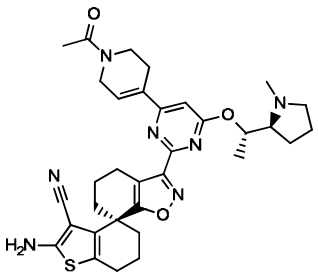
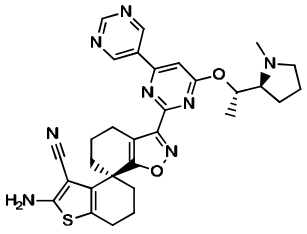
II-47		1,55	603,0	A
II-48		1,57	617	A
II-49		1,56	603	A
II-50		1,36	631,0	A
II-51		1,33	631,0	A
II-52		1,71	629,0	A

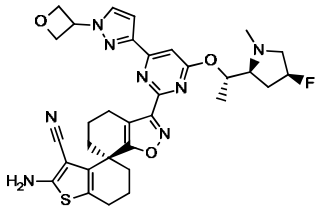
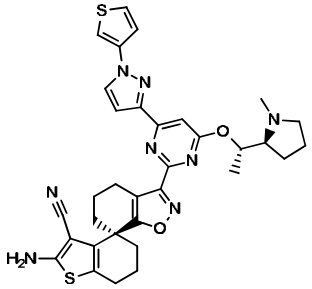
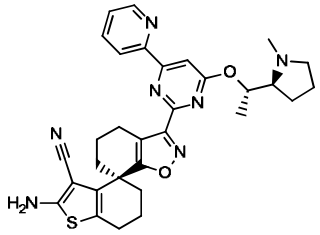
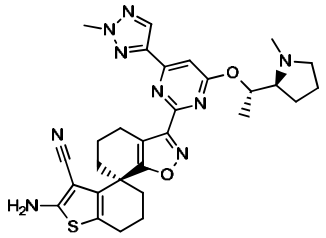
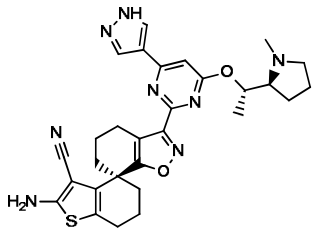
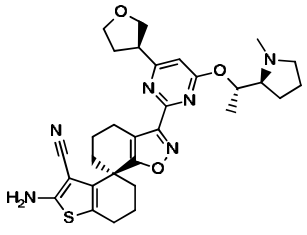
II-53		1,45	612	A
II-54		1,40	601	A
II-55		1,44	589,0	A
II-56		1,47	603,0	A
II-57		1,41	590	A
II-58		1,36	587	A

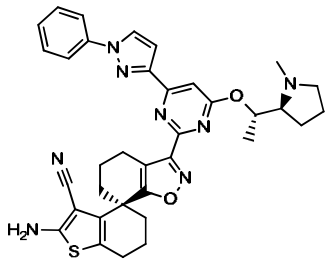
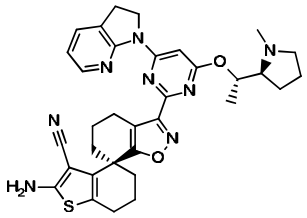
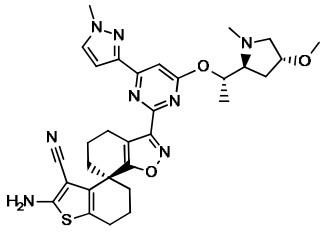
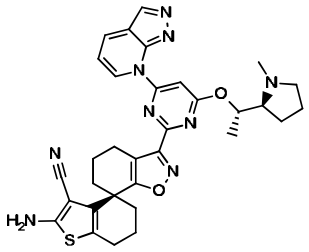
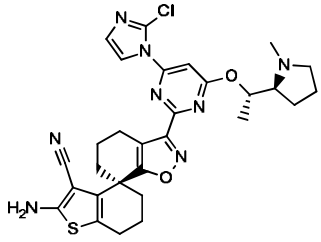
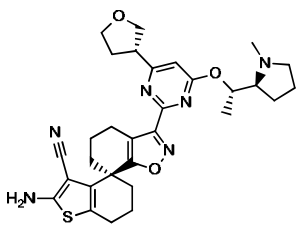
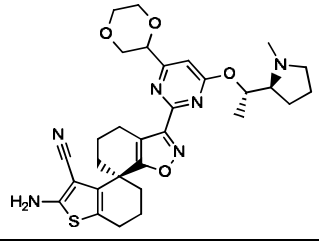
II-59		1,42	590	A
II-60		1,54	620	A
II-61		1,60	602	A
II-62		1,49	602	A
II-63		1,54	612	A
II-64		1,38	575	A

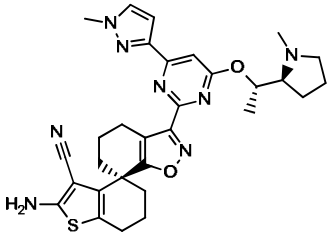
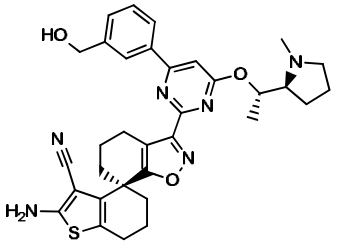
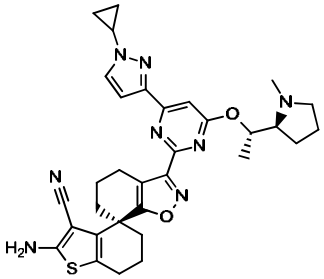
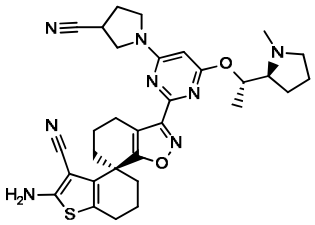
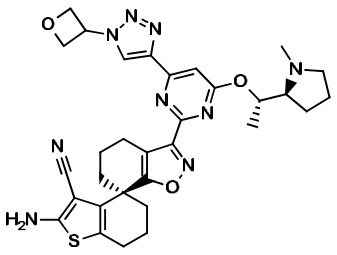
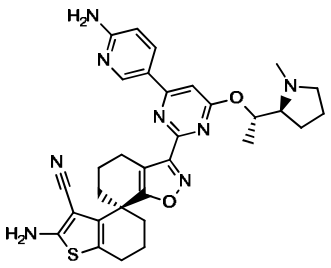
II-65		1,59	608	A
II-66		1,37	576	A
II-67		1,54	573	A
II-68		1,58	585	A
II-69		1,4	557	A
II-70		1,46	558	A

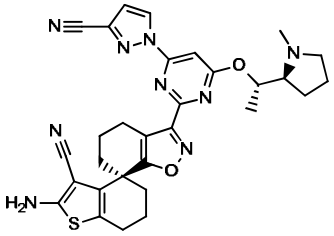
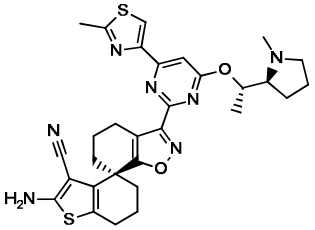
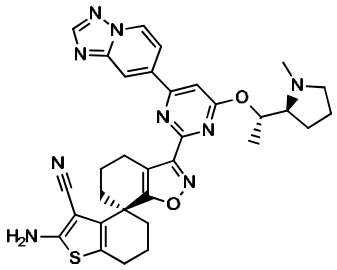
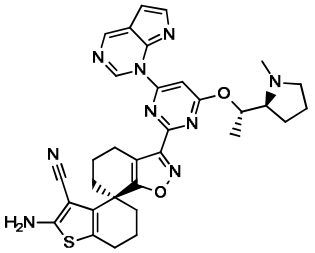
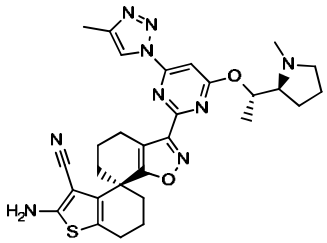
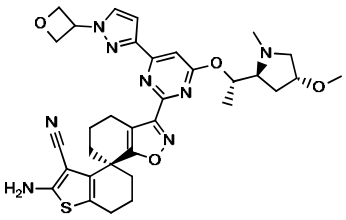
II-71		1,43	557	A
II-72		1,51	616	A
II-73		1,52	574	A
II-74		1,47	571	A
II-75		1,48	589	A
II-76		1,53	575	A

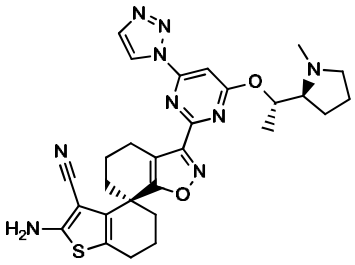
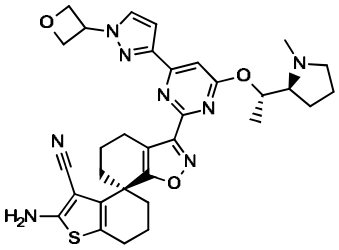
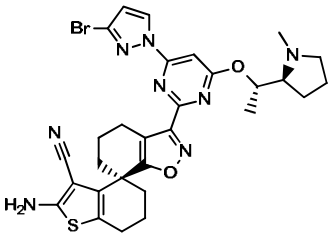
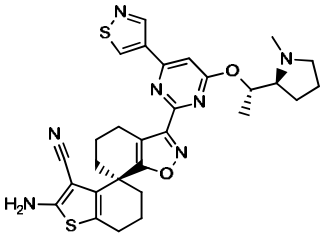
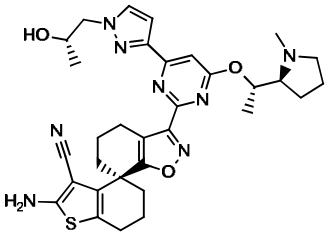
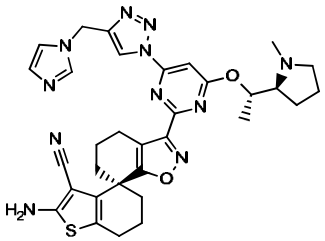
II-77		1,44	618	A
II-78		1,47	568	A
II-79		1,73	571	A
II-80		1,49	574	A
II-81		1,41	614	A
II-82		1,42	569	A

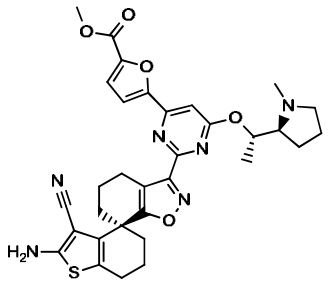
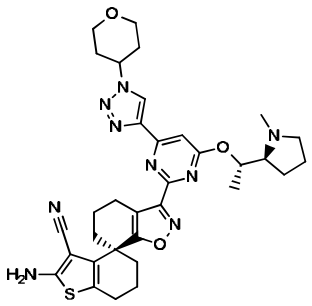
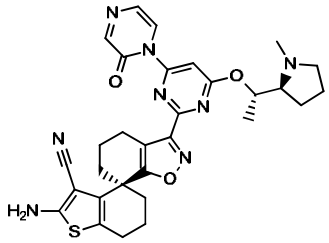
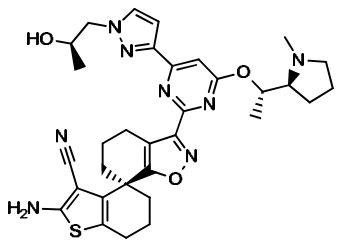
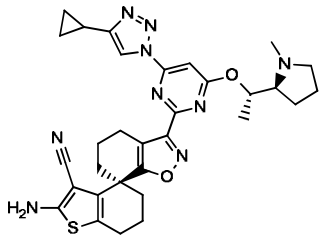
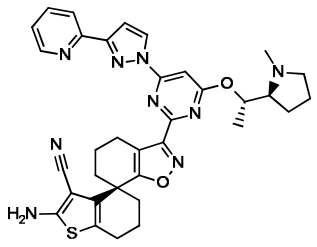
II-83		1,44	631	A
II-84		1,73	639	A
II-85		1,59	568	A
II-86		1,55	572	A
II-87		1,36	557	A
II-88		2,41	561	A

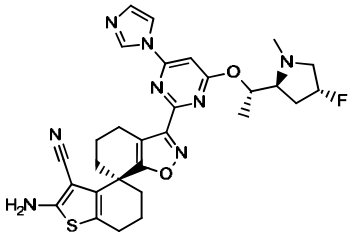
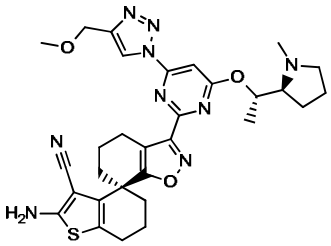
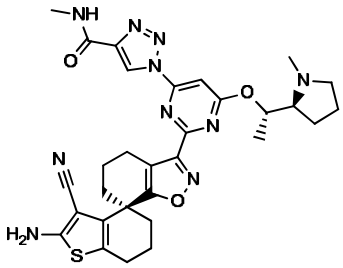
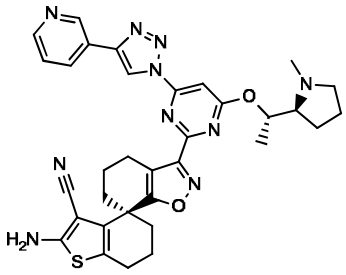
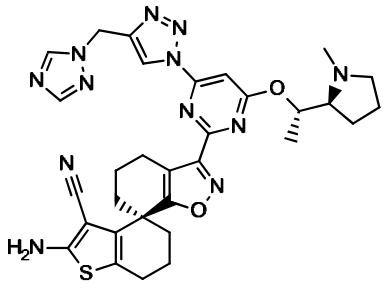
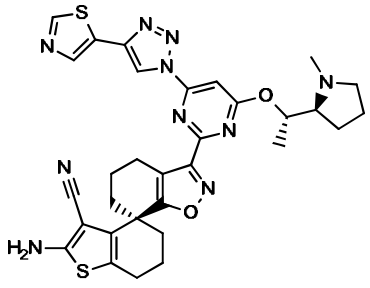
II-89		1,80	633	A
II-90		1,77	609	A
II-91		1,45	601	A
II-92		1,59	608	A
II-93		1,52	591	A
II-94		1,50	561	A
II-95		1,52	577	A

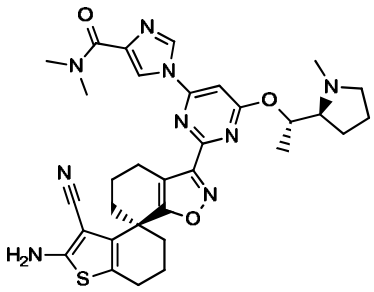
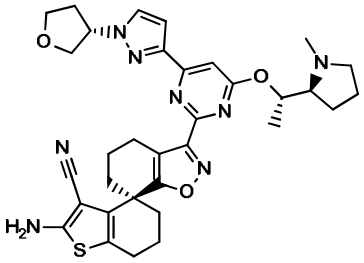
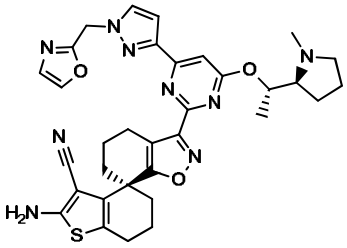
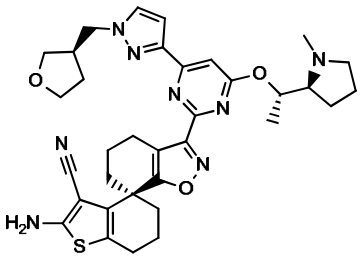
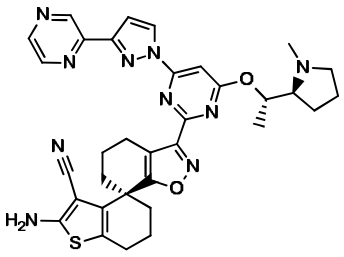
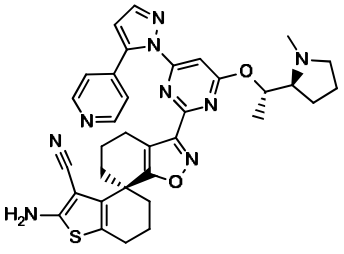
II-96		1,49	571	A
II-97		1,52	597	A
II-98		1,61	597	A
II-99		1,47	585	A
II-100		1,49	614	A
II-101		1,39	583	A

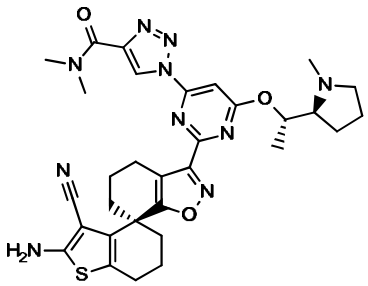
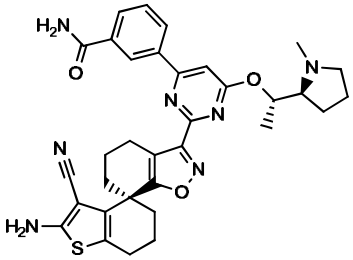
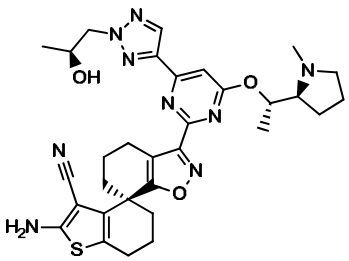
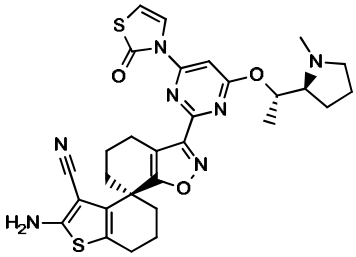
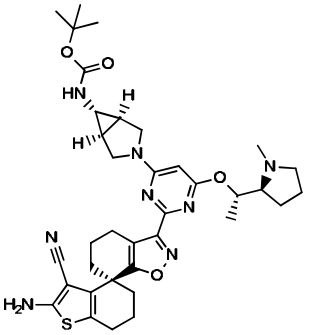
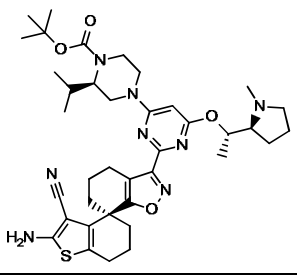
II-102		1,63	582	A
II-103		1,64	588	A
II-104		1,44	608	A
II-105		1,59	608	A
II-106		1,58	572	A
II-107		1,44	643	A

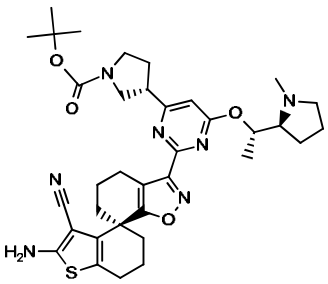
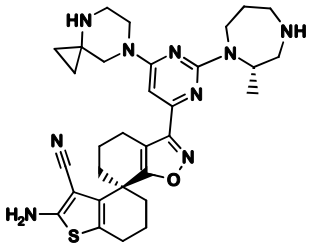
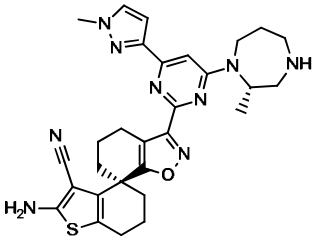
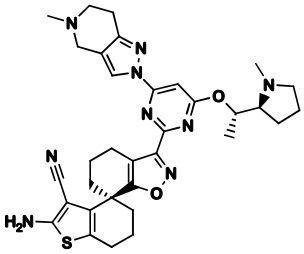
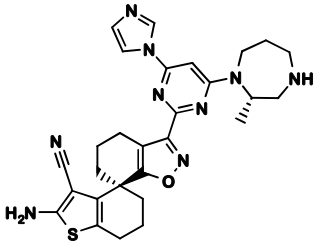
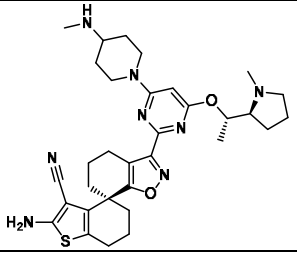
II-108		1,48	558	A
II-109		1,48	613	A
II-110		1,35	635	A
II-111		1,56	574	A
II-112		1,43	615	A
II-113		1,40	638	A

II-114		1,64	615	A
II-115		1,46	642	A
II-116		1,42	585	A
II-117		1,43	615	A
II-118		1,63	598	A
II-119		1,69	634	A

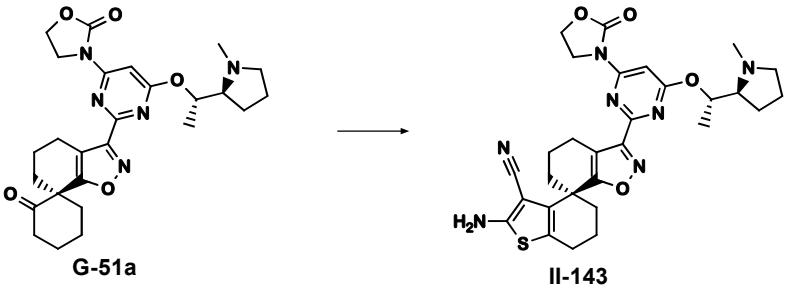
II-120		1,39	575	A
II-121		1,51	602	A
II-122		1,42	615	A
II-123		1,55	635	A
II-124		1,38	639	A
II-125		1,56	641	A

II-126		1,38	628	A
II-127		1,53	627	A
II-128		1,47	638	A
II-129		1,54	641	A
II-130		1,63	635	A
II-131		1,62	634	A

II-132		1,47	629	A
II-133		1,41	610	A
II-134		1,46	616	A
II-135		1,61	590	A
II-136		0,9	687	E
II-137		1,86	717	A

II-138		0,96	660	C
II-139		0,72	586	C
II-140		1,30	556	A
II-141		1,55	626	A
II-142		1,28	542	A
II-214		1,41	603	A

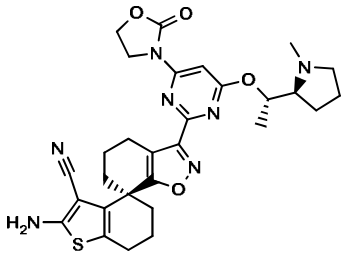
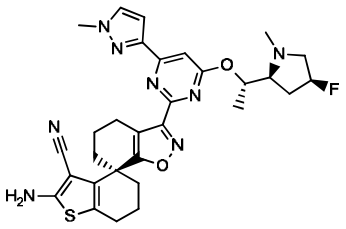
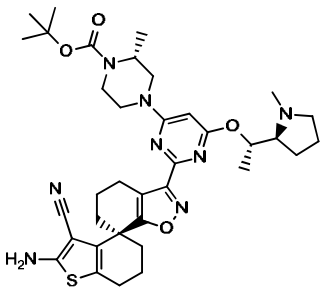
Procedimiento experimental para la síntesis de **II-143**

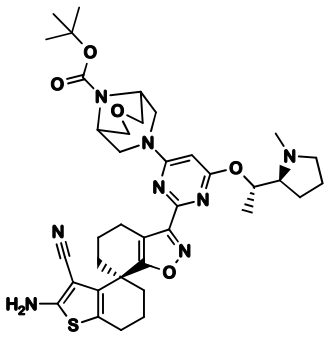
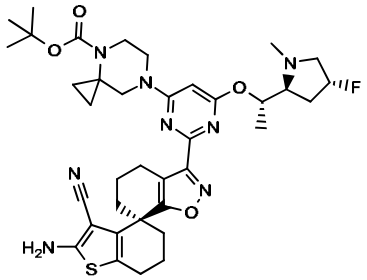
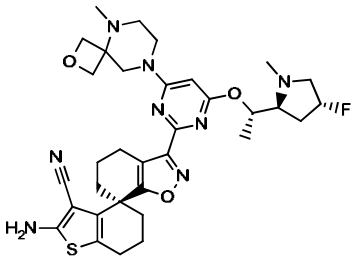
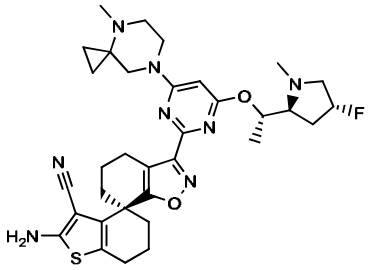
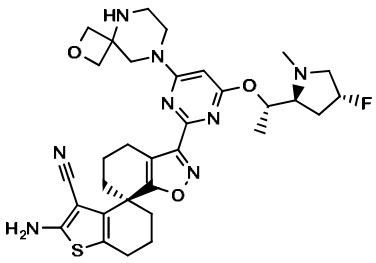
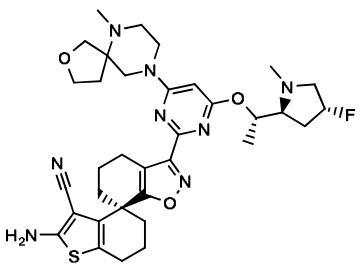


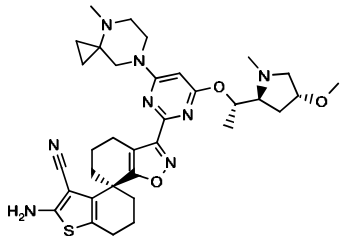
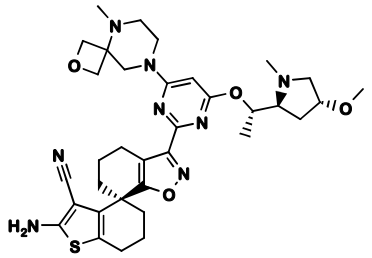
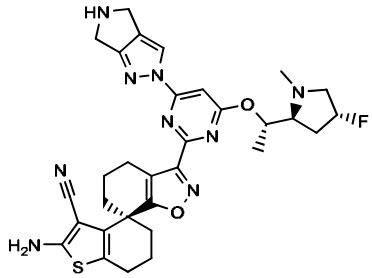
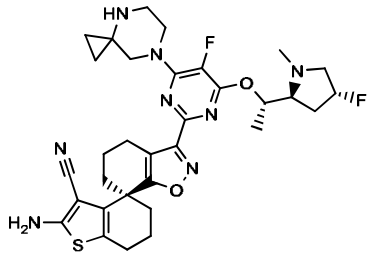
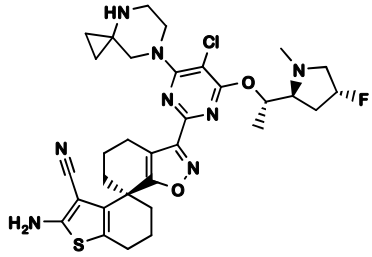
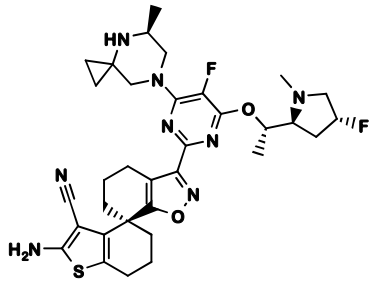
G-51a (90 mg, 0,18 mmol, 1,0 equiv.), acetato de amonio (22,4 mg, 0,29 mmol, 1,6 equiv.) y azufre (9,32 mg, 0,29 mmol, 1,6 equiv.) se disuelven en EtOH (1,20 ml) y se agitan a 60 °C durante 15 min. Se agrega malonitrilo como una solución en EtOH (0,26 ml, 0,3 mmol, 1,65 equiv.) lentamente, por goteo. La reacción se agita durante 5 h a 80 °C. Después de la conversión completa, se agrega DCM y se extrae 3 veces con agua. Las fases orgánicas combinadas se concentran a presión reducida, se disuelven en DMF/ACN/agua y se purifican con cromatografía de RP para obtener **II-143**.

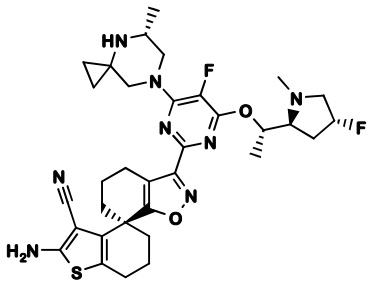
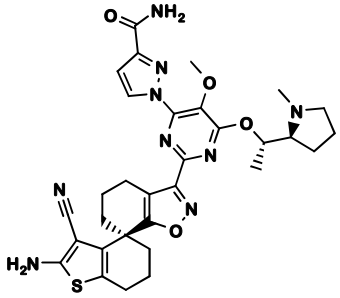
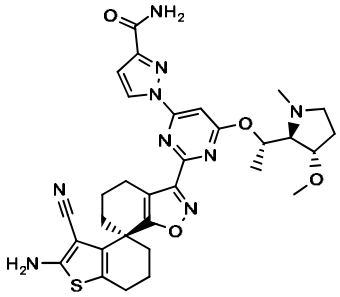
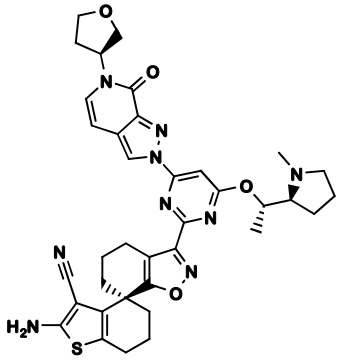
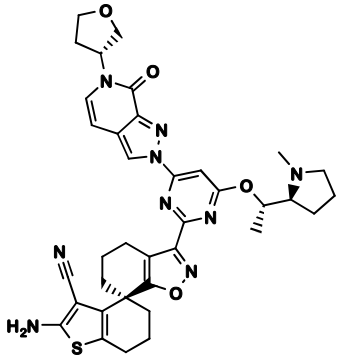
Los siguientes compuestos finales **II** (Tabla 67) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

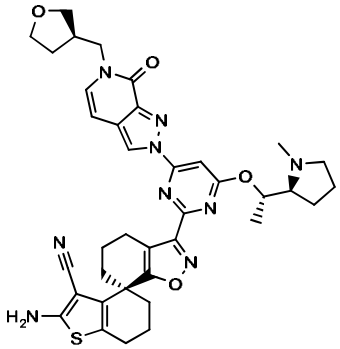
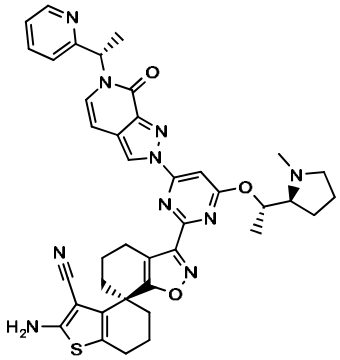
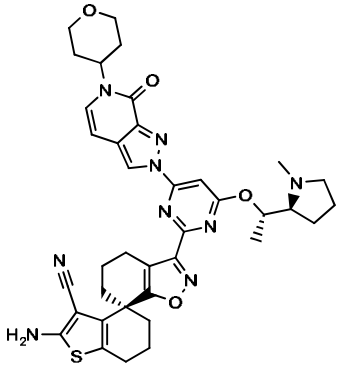
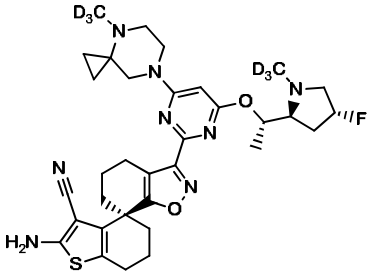
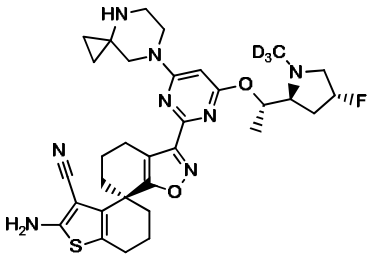
Tabla 67

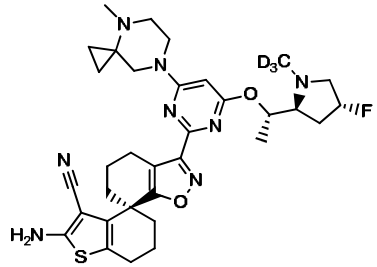
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
II-143		1,45	576	A
II-144		1,46	589	A
II-145		1,02	689	E

II-146		1,60	717	A
II-147		1,21	719	B
II-148		1,42	649	A
II-149		1,56	633	A
II-150		1,35	635	A
II-151		1,46	663	A

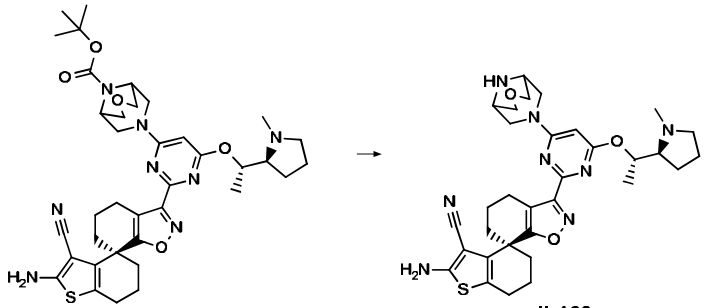
II-152		1,52	645	A
II-153		1,40	661	A
II-154		1,39	616	A
II-155		1,50	637	A
II-156		1,07	653	B
II-157		1,56	651	A

II-158		1,56	651	A
II-159		1,40	630	A
II-201		1,38	630	A
II-202		1,51	694	A
II-203		1,49	694	A

II-204		1,48	708	A
II-205		1,56	729	A
II-206		1,49	708	A
II-207		1,51	639	A
II-208		1,45	622	A

II-209		1,55	636	A

Procedimiento experimental para la síntesis de **II-160**

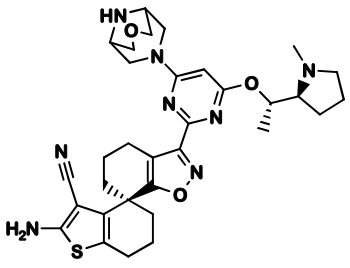


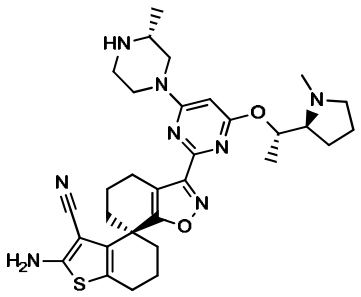
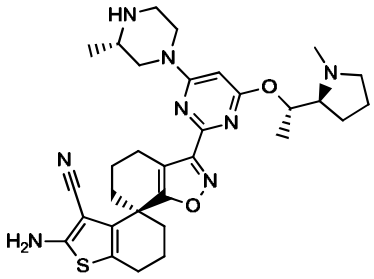
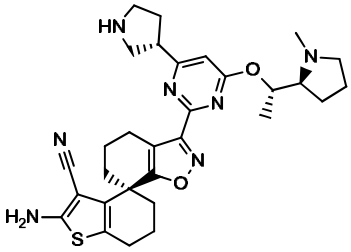
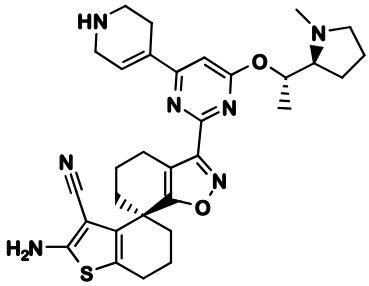
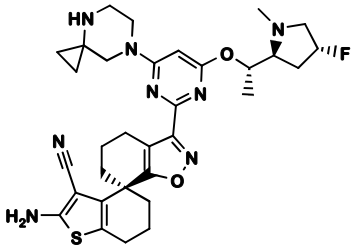
II-146 **II-160**

A una solución de **II-146** (210 mg, 0,29 mmol, 1,0 equiv.) en dioxano (3 ml), se agrega HCl (4 M en dioxano, 0,29 ml, 1,17 mmol, 4,0 eq.) y la mezcla de reacción se agita durante 18 h a rt. La mezcla de reacción se calienta hasta 50 °C y se agita durante 6 h. El solvente se elimina, y el residuo se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **II-160**.

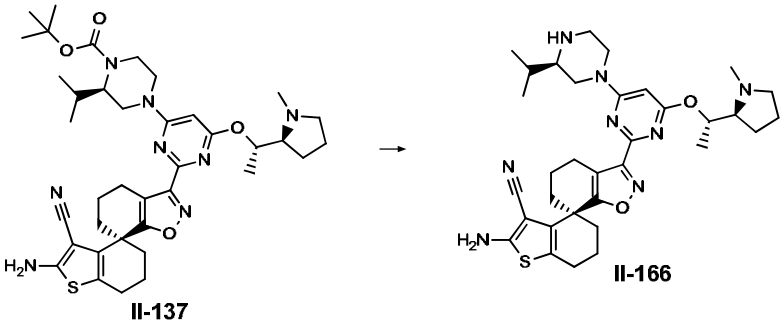
Los siguientes compuestos finales **II** (Tabla 68) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 68

N.°	**Estructura**	**t_{ret} [min]**	**$[M+H]^+$**	**Método de HPLC**
II-160		1,30	617	**A**

II-161		1,56	589	A
II-162		1,38	589	A
II-163		1,39	560	A
II-164		1,55	572	A
II-165		1,44	619	A

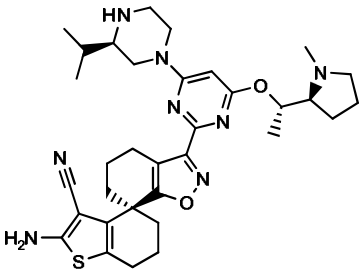
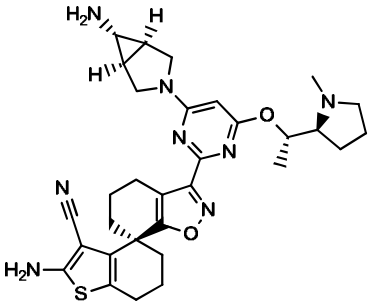
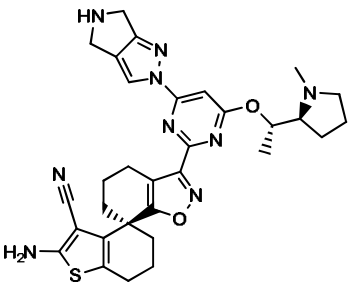
Procedimiento experimental para la síntesis de **II-166**



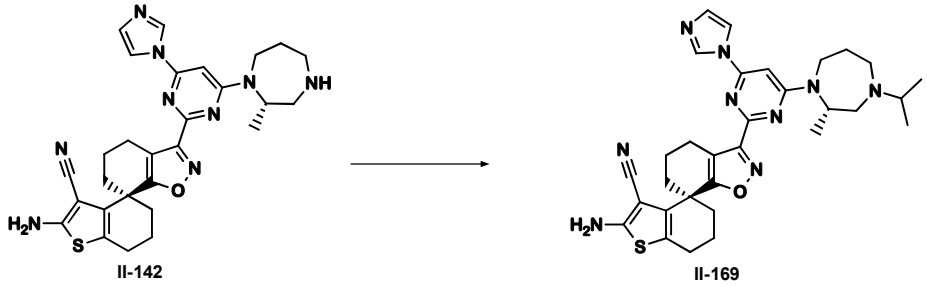
II-137 (148 mg, 0,21 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en DCM (1 ml). Se agrega TFA (60 µl, 0,83 mmol, 4 equiv.) y la reacción se agita a rt durante 3 h. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se concentra al vacío y se purifica con cromatografía de RP, lo que produce **II-166.**

Los siguientes compuestos finales **II** (Tabla 69) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 69

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
II-166		1,52	617	A
II-167		1,36	587	A
II-168		1,36	598	A

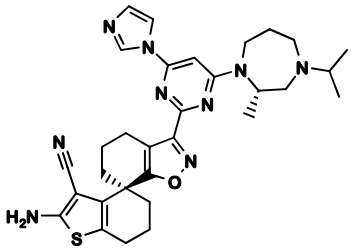
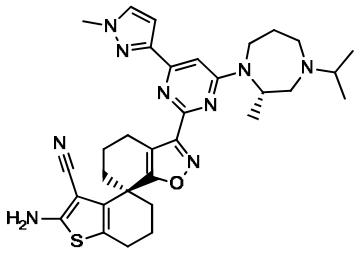
Procedimiento experimental para la síntesis de **II-169**



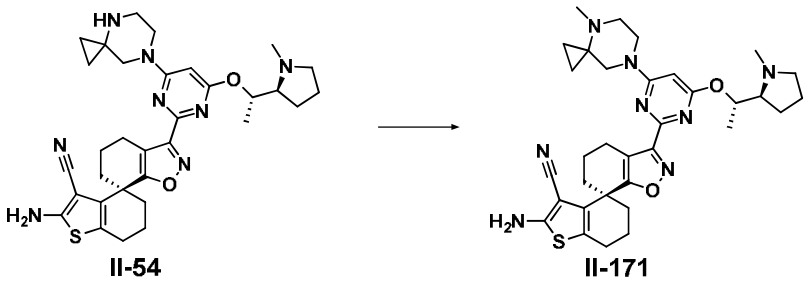
II-142 (70 mg, 0,129 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en DCM (1,0 ml) y se agrega acetona (100 µl, 1,36 mmol, 10,5 equiv.) y ácido acético (1,48 µl, 0,03 mmol, 0,2 equiv.). La solución resultante se enfría hasta 0 °C y se agita durante 10 min. Luego, se agrega triacetoxiborohidruro de sodio (115 mg, 0,52 mmol, 4,0 equiv.) y la suspensión se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se inactiva con agua y la fase acuosa se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se evaporan y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de RP para obtener **II-169**.

Los intermediarios **II** (Tabla 70) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 70

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
II-169		1,51	584	A
II-170		1,55	598	A

<u>Procedimiento experimental para la síntesis de **II-171**</u>

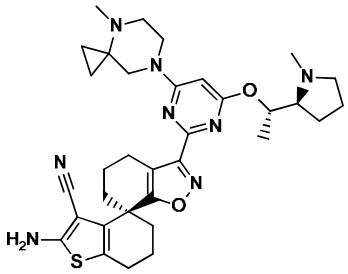
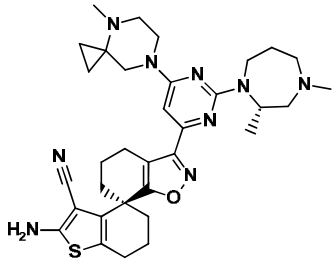


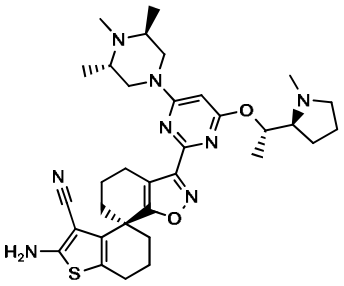
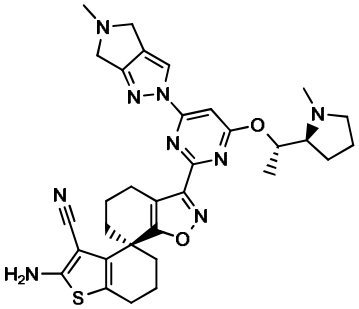
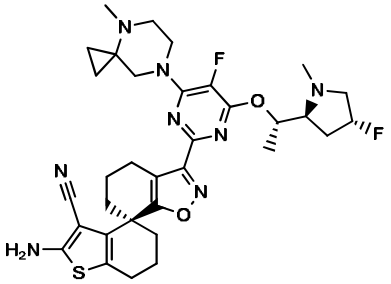
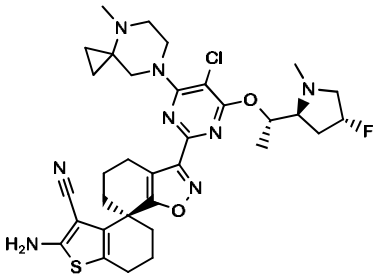
II-54 **II-171**

II-54 (50,0 mg, 0,083 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en DCM (1 ml) en argón y se enfría hasta -30 °C. Se agrega formaldehído (7,48 µl, 0,100 mmol, 1,3 equiv.) seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (74,2 mg, 0,333 mmol, 4,0 equiv.). La solución se agita durante 30 min a -30 °C. Después del consumo por completo del material de inicio, la reacción se inactiva mediante la adición de agua. La fase acuosa se extrae con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se disuelve en ACN y se purifica mediante cromatografía de RP (elución de gradiente: de 60 % a 98 % de ACN en agua) para obtener el producto deseado **II-171.**

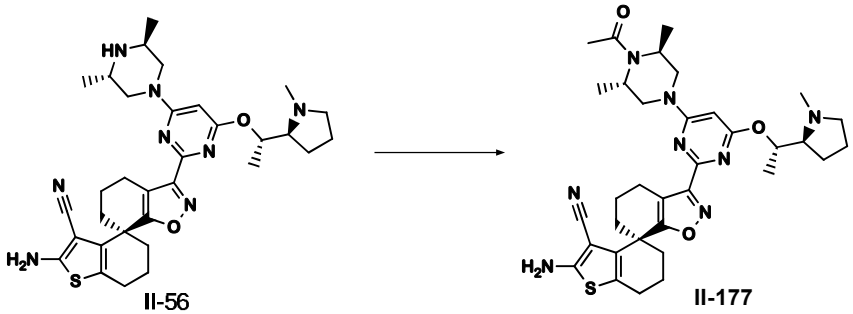
Los siguientes productos finales **II** (Tabla 71) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 71

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
II-171		1,52	615	A
II-172		1,59	614	A

II-173		1,60	617	A
II-174		1,66	612	A
II-175		1,61	649	A
II-176		1,67	667	A

Procedimiento experimental para la síntesis de **II-177**

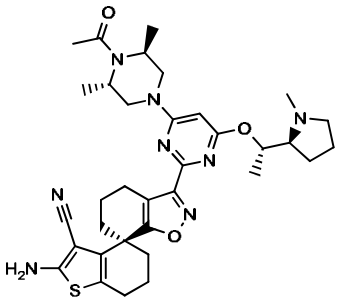
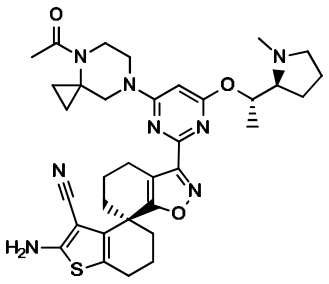


II-6 (40 mg, 0,07 mmol, 1 equiv.) se disuelve en acetona (720 µl) y se agrega una solución acuosa de carbonato de potasio (27,5 mg, 0,2 mmol, 3,0 equiv.) en agua

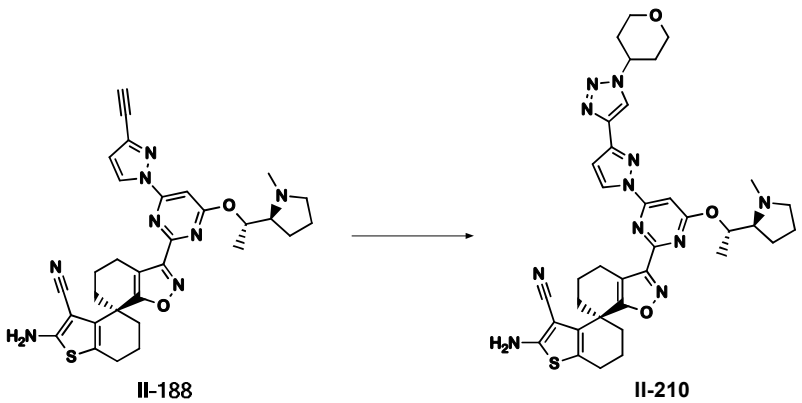
(280 µl). Cloruro de acetilo (1 M en acetona, 51,8 mg, 0,07 mmol, 1 eq.) se agrega a la reacción y la mezcla de reacción se agita durante 3 h a rt. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, se disuelve en DMF/agua y se purifica mediante cromatografía de RP, lo que produce **II-177**.

Los siguientes compuestos finales **II** (Tabla 72) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 72

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
II-177		1,41	545	A
II-178		1,46	643	A

Procedimiento experimental para la síntesis de **II-210**



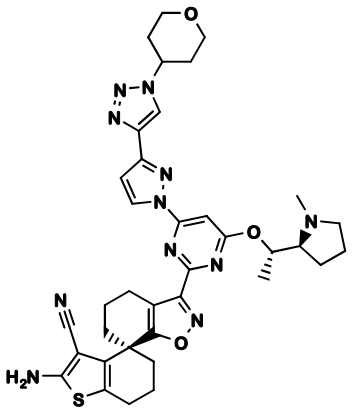
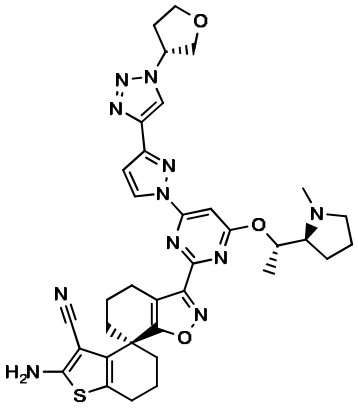
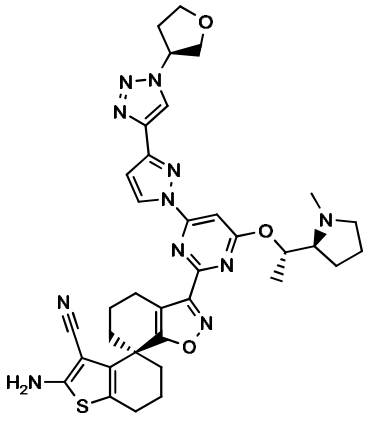
II-188 **II-210**

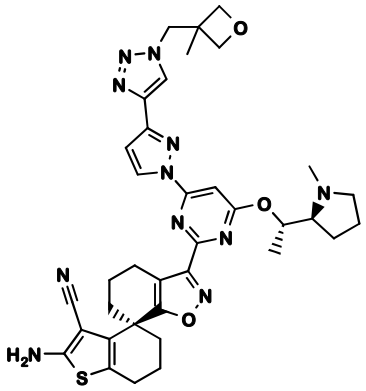
II-188 (76 mg, 0,13 mmol, 1 equiv.), 4-azidooxano (19,8 mg, 0,15 mmol, 1,1 equiv.) y CuI (2,6 mg, 0,013 mmol, 0,1 equiv.) se suspenden en DCM (2,0 ml). Se agrega DIPEA (53,2 mg, 0,27 mmol, 2,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agita durante 12 h a 40 °C. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, se disuelve en DMF, se filtra y se purifica mediante

cromatografía de RP, lo que produce **II-210**.

Los siguientes compuestos finales **II** (Tabla 73) están disponibles de una manera análoga. El producto crudo se purifica mediante cromatografía si es necesario.

Tabla 73

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
II-210		1,53	708	A
II-211		1,50	694	A
II-212		1,52	694	A

II-213		1,50	708	A

Los siguientes Ejemplos describen la actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la invención, pero sin restringir la invención a estos Ejemplos.

Ensayo de unión AlphaScreen KRAS::SOS1

Este ensayo se puede utilizar para examinar la potencia con la que los compuestos de acuerdo con la invención que se unen a KRAS (mutado) inhiben la interacción proteína-proteína entre SOS1 y KRAS (mutada), por ejemplo, KRAS WT, KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G13D. Esto inhibe la funcionalidad GEF de SOS1 y bloquea la proteína KRAS (mutada) correspondiente en su estado inactivo y unido a GDP. Los valores bajos de IC_{50} en esta configuración de ensayo indican fuerte inhibición de la interacción proteína-proteína entre SOS1 y KRAS:

Descripción del ensayo:

Estos ensayos miden el efecto inhibitorio de los compuestos en las interacciones proteína-proteína KRAS mutante mediante el uso de la tecnología Alpha Screen de Perkin Elmer.

Las siguientes formas de enzima (mutante) de KRAS y proteínas interactivas se usan en estos ensayos en las concentraciones dadas:

KRAS (G12D) 1-169, etiqueta 6His del terminal N, etiqueta avi del terminal C (Xtal BioStructures, Inc.); concentración de ensayo final 10 nM y SOS1 564-1049, etiqueta 229 GST del terminal N, sitio de escisión TEV (Viva Biotech Ltd); concentración de ensayo final 5 nM;

KRAS (G12C) 1-169, etiqueta 6His del terminal N para purificación, escindida, etiqueta avi del terminal C, biotinilada, mutaciones: C51S, C80L, C118S (interna); concentración de ensayo final 7,5 nM y SOS1 564-1049, etiqueta 229 GST del terminal N, sitio de escisión TEV (Viva Biotech Ltd); concentración de ensayo final 5 nM;

KRAS (G12V) 1-169, etiqueta 6His del terminal N para purificación, escindida, etiqueta avi del terminal C, biotinilada, sitio de escisión TEV, mutación: C118S, GDP

cargado (interna); concentración de ensayo final 10 nM y SOS1 564-1049, etiqueta 229 GST del terminal N, sitio de escisión TEV (Viva Biotech Ltd); concentración de ensayo final 10 nM;

KRAS (G13D) 1-169, etiqueta 6His del terminal N para purificación, escindida, etiqueta avi del terminal C, biotinilada, sitio de escisión TEV, mutación: C118S, GDP cargado (interna); concentración de ensayo final 10 nM y SOS1 564-1049, etiqueta 229 GST del terminal N, sitio de escisión TEV (Viva Biotech Ltd); concentración de ensayo final 10 nM;

KRAS (WT) 1-169, etiqueta 6His del terminal N para purificación, escindida, etiqueta avi del terminal C, biotinilada, sitio de escisión TEV, mutación: C118S, GDP cargado (interna); concentración de ensayo final 10 nM y SOS1 564-1049, etiqueta 229 GST del terminal N, sitio de escisión TEV (Viva Biotech Ltd); concentración de ensayo final 10 nM.

Los compuestos de prueba disueltos en DMSO se dispensan en placas de ensayo (Proxiplate 384 PLUS, blanco, PerkinElmer; 6008289) mediante el uso de la estación de trabajo Access de Labcyte con el Echo 55x de Labcyte. Para la concentración de ensayo más alta elegida de 100 µM, se transfieren 150 nl de la solución de compuesto de una solución de reserva de compuesto de DMSO 10 mM. Una serie de once diluciones de cinco veces por compuesto se transfieren a la placa de ensayo, las diluciones de compuesto se evalúan por duplicado. Se agrega DMSO como relleno a un volumen total de 150 nl.

Los ensayos se realizan mediante el uso de un sistema robótico totalmente automatizado en una habitación oscurecida por debajo de 100 lux. A 150 nl de dilución de compuesto, se agregan 10 µl de una mezcla que incluye proteína mutante KRAS, SOS1 (ver las concentraciones de ensayo finales anteriores) y nucleótido GDP (Sigma G7127; concentración de ensayo final 10 µM) en amortiguador de ensayo (1 x PBS, 0,1 % de BSA, 0,05 % de Tween 20) en las columnas 1-24.

Tras un tiempo de incubación de 30 minutos, se agregan 5 µl de mezcla de microesferas Alpha Screen en amortiguador de ensayo en las columnas 1-23. La mezcla de microesferas consiste en microesferas aceptoras de glutatión AlphaLISA (PerkinElmer, N.° de catálogo AL109) y microesferas donantes de estreptavidina AlphaScreen (PerkinElmer N.° de catálogo 6760002) en amortiguador de ensayo a una concentración de ensayo final de 10 µg/ml cada una.

Las placas se mantienen a temperatura ambiente en una incubadora oscurecida. Tras un tiempo de incubación adicional de 60 minutos, la señal se mide en

un lector multidetector HTS Envision de PerkinElmer que utiliza especificaciones de AlphaScreen de PerkinElmer.

Cada placa contiene hasta 16 cavidades de un control negativo según el procedimiento de dilución (en placa o en serie) (DMSO en lugar del compuesto de prueba; con mezcla de GDP de mutante KRAS::SOS1 y mezcla de microesferas; columna 23) y 16 cavidades de un control positivo (DMSO en lugar del compuesto de prueba; con mezcla de GDP de mutante KRAS::SOS1 sin mezcla de microesferas; columna 24).

Como control interno, los inhibidores conocidos de interacción de mutante KRAS::SOS1 se pueden medir en cada placa de compuesto.

Los valores de IC_{50} se calculan y analizan con la aplicación MEGALAB IC50 de Boehringer Ingelheim mediante el uso de un modelo de logística de 4 parámetros.

Las Tablas de los compuestos de ejemplo divulgados en la presente contienen valores de IC_{50} determinados mediante el uso de los ensayos anteriores (ver Tabla 74).

Tabla 74

N.° de ej.	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
I-1	3	2			
I-2	2	45			42
I-3	1	3			7
I-4	1	2	8	20	3
I-5	1	2			4
I-6	1	5			
I-7	3	23			
I-8	1	4			
I-9	2	5			
I-10	1	3			
I-11	1	7			
I-12	1	2			
I-13	1	7			
I-14	3	2			
I-15	348	299			
I-16	2	2			
I-17	15	4			
I-18	3	2			
I-19	12	2			
I-20	2	2			
I-21	4	2			
I-22	1	2			3
I-23	7	3			
I-24	2	2			
I-25	5	2			
I-26	3	2			

N.° de ej.	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
I-27	3	2			
I-28	10	3	3		18
I-29	6	3			
I-30	2	2			3
I-31	3	2			
I-32	2	2			
I-33	6	2			
I-34	4	2			4
I-35	21	32			
I-37	1	2			4
I-39	1	10		146	11
I-40	6	88			
I-41	1	6			5
I-42	35	606			
I-43	1	6	8		
I-44	2	13			
I-45	1	4	8		6
I-48	1	2			
I-49	1	3			
I-50	1	5			
I-53	1	1			
I-54	1	1			
I-55	1	1			
I-56	2	2			
I-57	2	2			
I-58	1	1			
I-59	1	1			
I-60	1	1			
II-6	2	2			
II-7	1	5			
II-8	1	3			
II-10	2	7			
II-11	1	6			4
II-12	1	8			15
II-13	1	2	3	8	3
II-14	1	4			15
II-15	1	7	39	71	11
II-16	1	74			
II-17	2	3			5
II-18	2	3			6
II-19	1	1		9	
II-20	2	1	2		4
II-21	2	2	1	12	3
II-23	2	1			
II-24	3	2			
II-25	2	1	7	11	16
II-26	2	1	2	8	3
II-27	8	2			
II-28	22	7	12		

N.° de ej.	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
II-30	4	19			
II-31	1	2		8	
II-32	1	2			
II-33	2	8			
II-34	1	3	17	38	8
II-35	2	7			13
II-36	1	2			
II-37	1	3			
II-38	1	2			
II-39	1	6			
II-40	1	3			
II-41	1	9			
II-42	2	2	2		5
II-43	2	1			
II-44	2	2			
II-45	1	3			
II-46	1	37			53
II-47	1	4			
II-48	1	7			34
II-49	1	9	54	173	20
II-50	1	2			
II-51	1	4			
II-53	1				5
II-54	1	2	9	33	3
II-55	1	4	11	47	10
II-56	1	2			
II-57	2	2			
II-58	3	2			
II-59	2	2			
II-60	2	2			
II-61	3	2			
II-62	7	3			
II-63	12	3			
II-64	1	2			2
II-65	9	4			
II-66	1	2			
II-67	3	2			
II-68	9	2			
II-69	2	2			3
II-70	2	2		19	
II-71	2	2			
II-72	2	2		9	
II-73	2	3			
II-74	6	3			
II-75	1	2			
II-76	3	2		41	
II-77	1	2		8	4
II-78	4	2	3		7
II-79	2	2			

N.° de ej.	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
II-80	7	7			
II-81	5	3			
II-82	6	3	9		36
II-83	20	5			
II-84	6	3			
II-85	2	2	2		5
II-86	5	2			5
II-87	3	3			
II-88	1	2			
II-89	12	3			
II-90	21	7	8		33
II-91	4	2			
II-92	14	5			
II-93	3	3			
II-94	1	1	2	9	3
II-95	2	2			
II-96	2	2	2		5
II-97	13	3			
II-98	4	2			
II-99	4	3			
II-100	6	3			
II-101	4	2	2		8
II-102	3	2			
II-103	2	2			
II-104	5	2			4
II-105	2	2	2		4
II-106	9	4			
II-107	4	2			
II-109	3	2			
II-110	3	2	3		7
II-111	3	2			4
II-112	1	1			
II-113	2	2			
II-114	3	2			
II-115	13	8			
II-116	2	2		17	
II-117	2	1			
II-118	4	2			
II-119	2	2	2		6
II-120	9	2	5		
II-121	3	2			
II-122	4	2			10
II-123	8	2			11
II-124	2	2			
II-125	6	2			9
II-126	7	2			
II-127	3	2			
II-128	2	2			
II-129	3	2			

N.° de ej.	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
II-130	2	2	2		5
II-131	6	4			
II-132	3	2			
II-133	6	2	2		8
II-134	4	2			
II-140	22	5			
II-141	2	2			3
II-142	25	5			
II-143	1	2			
II-144	14	3			
II-148	1	2	3		5
II-149	1	8			12
II-150	1	2			3
II-151	2	8			8
II-152	3	7			14
II-153	2	3			
II-154	1	2			
II-155	1	2			4
II-156	1	2			6
II-157	1	2			5
II-158	2	2			4
II-159	6	2			
II-160	2	7			
II-161	2	5			
II-162	1	3			8
II-163	1	2			
II-164	1	2			8
II-165	1	3	15	48	5
II-166	1	8			
II-167	2	5			
II-168	1	2			3
II-169	9	3			
II-170	9	3			
II-171	1	5	50	64	7
II-172	36	888			
II-173	1	5			
II-174	1	2			4
II-175	2	8			7
II-176	2	15			31
II-177	2	2			
II-178	2	2			
II-182	1	1		8	
II-183	1	2			
II-184	1	2	2		
II-185	1	21			
II-186	1	3			
II-187	1	2			
II-189	2	2	3		4
II-191	1	2			

N.° de ej.	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
II-192	1	1	1	7	5
II-193	1	1	2	9	6
II-194	1	1			
II-195	1	1	1	7	3
II-196	1	1	2		6
II-197	1	1			
II-198	1	1			
II-199	1	1			
II-200	1	1			
II-201	2	1		27	
II-202	1	1			
II-203	2	2			
II-204	2	1			
II-205	8	2			
II-206	1	2			
II-207	1	6			
II-208	0	1			4
II-209	0	4			
II-210	1	2	2		7
II-211	1	2			
II-212	1	2			
II-213	1	2			
II-214	1	9			

Ensayo de proliferación y generación del modelo de células Ba/F3

Se adquieren células Ba/F3 de DSMZ (ACC300, Lote 17) y se cultivan en RPMI-1640 (ATCC 30-2001) + 10 % de FCS + 10 ng/ml de IL-3 a 37 °C en 5 % de atmósfera de CO_2. Los plásmidos que contienen mutantes KRASG12 (es decir, G12D, G12C, G12V) se obtienen a través de GeneScript. Para generar modelos Ba/F3 dependientes de KRASG12, se transducen células Ba/F3 con retrovirus que contienen vectores que alojan isoformas de KRASG12. Se usan células E Platinum (Cell Biolabs) para el empaquetamiento de retrovirus. Se agrega retrovirus a células Ba/F3. Para garantizar la infección, se agregan 4 µg/ml de polibreno y las células se infectaron por centrifugación. La eficacia de la infección se confirma al medir las células positivas para GFP mediante el uso de un analizador de células. Las células con una eficacia de infección de 10 % a 20 % se cultivan además y se inicia la selección de puromicina con 1 µg/ml. Como un control, se usan células Ba/F3 progenitoras para mostrar el estado de selección. La selección se considera exitosa cuando los cultivos de células Ba/F3 progenitoras perecen. Para evaluar el potencial de transformación de las mutaciones KRASG12, el medio de crecimiento se deja de complementar con IL-3. Las células Ba/F3 que alojan el vector vacío se usan como control. Aproximadamente

diez días antes de realizar los experimentos, se descarta la puromicina.

Para los ensayos de proliferación, las células Ba/F3 se cultivan en placas de 384 cavidades a 1,5 x 10^3 células/60 µl en medio de crecimiento (RPMI-1640 + 10 % de FCS). Los compuestos se agregan mediante el uso de una estación de trabajo Access de Labcyte con un dosificador acústico Labcyte Echo 550 o 555. Todos los tratamientos se realizan en duplicados técnicos. Las células tratadas se incuban durante 72 h a 37 °C con 5 % de CO_2. Se agrega AlamarBlue™ (ThermoFisher), una tinción de viabilidad, y se mide la fluorescencia en el lector multidetector HTS Envision de PerkinElmer. Los datos sin procesar se importan y se analizan en el *software* patentado de Boehringer Ingelheim MegaLab (ajuste de la curva en función del programa PRISM, GraphPad Inc.).

Los valores de IC_{50} de los compuestos representativos de acuerdo con la invención medidos mediante este ensayo se presentan en la Tabla 75.

Tabla 75

N.° de ej.	KRAS G12D IC50 de Ba/F3 (nM)	KRAS G12C IC50 de Ba/F3 (nM)	KRAS G12V IC50 de Ba/F3 (nM)
I-1	178	77	43
I-2	124	493	
I-3	5	345	351
I-4	9	69	134
I-5	3	124	253
I-6	14	253	316
I-7	190	608	
I-8	4	106	258
I-9	92	264	496
I-10	9	218	247
I-11	24	331	416
I-12	4	224	343
I-13	49	1542	821
I-14	18	15	7
I-15	1133	930	
I-16	32	21	9
I-17	77	40	23
I-18	22	11	8
I-19	165	76	23
I-20	30	14	10
I-21	14	6	6
I-22	14	9	9
I-23	27	10	7
I-24	24	9	5
I-25	261	92	57
I-26	48	17	13
I-27	64	18	7
I-28	250	67	41

N.° de ej.	KRAS G12D IC50 de Ba/F3 (nM)	KRAS G12C IC50 de Ba/F3 (nM)	KRAS G12V IC50 de Ba/F3 (nM)
I-29	71	18	15
I-30	42	9	8
I-31	43	9	9
I-32	14	3	3
I-33	81	14	14
I-34	38	7	14
I-35		289	
I-37	78	1184	1340
I-39	34	613	895
I-40	243	913	
I-41	11	233	445
I-42	440	867	
I-43	63	170	302
I-44	91	509	1053
I-45	11	280	453
I-48	24	4	4
I-49	3	130	184
I-50	41	448	811
I-53	12	2	1
I-54	7	1	1
I-55	12	2	1
I-56	16	3	4
I-57	8	1	1
I-58	11	4	6
I-59	13	2	1
I-60	22	5	4
II-6	4	6	5
II-7	94	277	196
II-8	144	301	316
II-10	116	844	957
II-11	85	241	324
II-12	20	438	549
II-13	24	120	247
II-14	10	293	771
II-15	14	323	340
II-16	183	1572	1643
II-17	39	373	422
II-18	20	429	438
II-19	10	5	3
II-20	16	2	2
II-21	23	4	3
II-23	53	8	4
II-24	>25.000	9221	8108
II-25	25	3	4
II-26	37	5	3
II-27	49	18	16
II-28	90	35	27
II-30	273	1051	

N.° de ej.	KRAS G12D IC50 de Ba/F3 (nM)	KRAS G12C IC50 de Ba/F3 (nM)	KRAS G12V IC50 de Ba/F3 (nM)
II-31	4	69	65
II-32	3	474	1219
II-33	82	527	657
II-34	51	527	681
II-35	82	1292	1683
II-36	64	330	390
II-37	26	132	177
II-38	11	66	56
II-39	68	193	
II-40	7	381	456
II-41	26	490	980
II-42	26	34	5
II-43	34	37	8
II-44	32	28	14
II-45	58	606	642
II-46	116	50	
II-47	40	240	164
II-48	70	724	581
II-49	16	329	304
II-50	7	270	393
II-51	37	314	693
II-52	72	403	401
II-53	57	292	285
II-54	1	74	157
II-55	63	297	302
II-56	20	233	166
II-57	40	38	45
II-58	45	41	9
II-59	35	31	31
II-60	24	21	17
II-61	55	47	38
II-62	39	34	17
II-63	266	114	49
II-64	11	9	5
II-65	122	97	40
II-66	71	54	29
II-67	38	28	15
II-68	77	56	23
II-69	26	18	7
II-70	47	25	5
II-71	41	28	8
II-72	39	22	21
II-73	16	10	17
II-74	81	50	11
II-75	83	26	14
II-76	30	18	19
II-77	28	14	11
II-78	87	37	14

N.° de ej.	KRAS G12D IC50 de Ba/F3 (nM)	KRAS G12C IC50 de Ba/F3 (nM)	KRAS G12V IC50 de Ba/F3 (nM)
II-79	45	24	18
II-80	41	21	10
II-81	103	49	13
II-82	200	82	44
II-83	33	15	18
II-84	79	36	17
II-85	72	19	8
II-86	59	25	14
II-87	150	47	25
II-88	15	6	6
II-89	199	57	18
II-90	397	157	115
II-91	65	15	8
II-92	120	47	27
II-93	43	16	45
II-94	11	5	3
II-95	81	30	27
II-96	23	8	5
II-97	198	58	26
II-98	69	23	14
II-99	83	28	35
II-100	56	19	52
II-101	155	51	28
II-102	14	4	4
II-103	21	7	
II-104	78	24	12
II-105	37	12	6
II-106	107	31	23
II-107	19	5	8
II-108	54	15	8
II-109	80	13	18
II-110	51	14	13
II-111	46	10	4
II-112	42	11	6
II-113	106	25	33
II-114	99	16	7
II-115	131	29	34
II-116	30	6	8
II-117	36	7	6
II-118	133	25	26
II-119	51	8	6
II-120	149	27	13
II-121	77	13	11
II-122	132	21	10
II-123	93	15	24
II-124	58	9	12
II-125	109	17	16
II-126	211	32	26

N.° de ej.	KRAS G12D IC50 de Ba/F3 (nM)	KRAS G12C IC50 de Ba/F3 (nM)	KRAS G12V IC50 de Ba/F3 (nM)
II-127	109	13	13
II-128	83	10	31
II-129	92	11	9
II-130	45	6	6
II-131	145	16	19
II-132	99	10	6
II-133	248	33	19
II-134	1172	41	28
II-135	1044	4	4
II-140	2242	1023	
II-141	14	134	170
II-142	5858	2205	1774
II-143	3	5	2
II-144	4	2	
II-148	14	99	162
II-149	18	333	412
II-150	3	55	77
II-151	53	393	655
II-152	68	1291	1192
II-153	126	1561	2379
II-154	82	245	135
II-155	6	169	185
II-156	16	353	271
II-157	17	244	258
II-158	24	135	108
II-159	366	147	93
II-160	429	1723	2008
II-161	250	910	971
II-162	41	526	574
II-163	97	373	322
II-164	66	240	133
II-165	3	109	121
II-166	154	386	430
II-167	614	884	879
II-168	27	62	26
II-169	285	107	61
II-170	89	26	17
II-171	10	232	426
II-172		830	
II-173	51	296	678
II-174	16	103	71
II-175	30	196	183
II-176	112	1314	1206
II-177	81	66	54
II-178	85	31	32
II-182	16	5	3
II-183	12	2	3
II-184	1	98	155

N.° de ej.	KRAS G12D IC50 de Ba/F3 (nM)	KRAS G12C IC50 de Ba/F3 (nM)	KRAS G12V IC50 de Ba/F3 (nM)
II-185	47	305	334
II-186	12	192	321
II-187	3	133	225
II-189	28	9	8
II-191	11	3	<0
II-192	13	2	2
II-193	9	2	2
II-194	22	4	4
II-195	14	2	2
II-196	9	1	1
II-197	6	2	1
II-198	4	1	1
II-199	16	3	3
II-200	8	1	1
II-201	18	3	1
II-202	56	18	6
II-203	59	6	4
II-204	62	11	7
II-205	85	19	6
II-206	63	7	3
II-207	18	283	387
II-208	3	112	166
II-209	18	271	389
II-210	23	2	2
II-211	28	6	3
II-212	10	2	0
II-213	43	11	6
II-214	1706	1900	1364

Ensayos de proliferación adicionales con líneas celulares de cáncer mutantes

- *Ensayo de proliferación de NCI-H358 CTG (120 h) (NSCLC, G12C)*

Las células NCI-H358 (N.° de ATCC CRL-5807) se dispensan en placas de 96 cavidades de fondo blanco opaco (Perkin Elmer, N.° de catálogo 5680) a una densidad de 2000 células por cavidad en 100 µl de formulación RPMI-1640 de ATCC (Gibco, N.° A10491) + 10 % de FCS (suero de ternero fetal) (ensayo 1) o en placas de 384 cavidades negras de fondo plano y transparente (Greiner, N.° de producto 781091) a una densidad de 200 células por cavidad en 60 µl de formulación RPMI-1640 de ATCC (Gibco, N.° A10491) + 10 % de FCS (suero de ternero fetal) (ensayo 2). Las células se incuban durante la noche a 37 °C en una incubadora de cultivo tisular humidificado a 5 % de CO_2. Los compuestos (10 mM de reserva en DMSO) se agregan a series de dosis logarítmicas mediante el uso del dispensador digital HP D300 (Tecan) (ensayo 1) o el sistema manipulador de líquidos acústico ECHO (Beckman Coulter) (ensayo 2),

con normalización para DMSO agregado e incluidos los controles de DMSO. Para la medición de punto de tiempo T0, las células sin tratar se analizan al momento de la adición del compuesto. Las placas se incuban durante 120 h, y la viabilidad celular se mide mediante el uso del reactivo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (código de producto de Promega G7570). La viabilidad (indicada como porcentaje de control) se define como unidades relativas de luminiscencia RLU de cada cavidad dividida por la RLU de las células en controles de DMSO. Los valores de IC_{50} se determinan a partir de las mediciones de viabilidad mediante regresión no lineal mediante el uso de un modelo de cuatro parámetros.

• *Ensayo de proliferación de NCI-H2122 CTG (120 h) (NSCLC, G12C)*

El ensayo CTG está diseñado para medir cuantitativamente la proliferación de células NCI-H2122 (ATCC CRL-5985), mediante el uso del kit de ensayo CellTiter Glow (Promega G7571). Las células se cultivan en medio RPMI (ATCC) complementado con suero de ternero fetal (Life Technologies, Gibco BRL, N.° de catálogo 10270-106). El “día 0”, se cultivan 200 células NCI-H2122 en 60 µl de RPMI ATCC + 10 % de FCS + Pen-strep en una placa de 384 cavidades negra de fondo plano y transparente (Greiner, N.° de producto 781091). Luego, las células se incuban en las placas a 37 °C en una incubadora de CO_2 durante la noche. El día 1, los compuestos (10 mM de reserva en DMSO) se agregan con el sistema manipulador de líquidos acústico ECHO (Beckman Coulter), incluidos los controles de DMSO. Las placas se incuban durante 120 h, y la viabilidad celular se mide mediante el uso del reactivo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (código de producto de Promega G7570). La viabilidad (indicada como porcentaje de control) se define como unidades relativas de luminiscencia RLU de cada cavidad dividida por la RLU de las células en controles de DMSO. Los valores de IC_{50} se determinan a partir de las mediciones de viabilidad mediante regresión no lineal mediante el uso de un modelo de cuatro parámetros.

• *Ensayo de proliferación de AsPC-1 CTG (120 h) (cáncer de páncreas, G12D)*

El ensayo CTG está diseñado para medir cuantitativamente la proliferación de células AsPC-1 (ATCC CRL-5985), mediante el uso del kit de ensayo CellTiter Glow (Promega G7571). Las células se cultivan en medio RPMI (ATCC) complementado con suero de ternero fetal (Life Technologies, Gibco BRL, N.° de catálogo 10270-106). El “día 0”, se cultivan 2000 células AsPC-1 en 60 µl de RPMI ATCC + 10 % de FCS + Pen-strep en una placa de 384 cavidades de fondo plano y transparente (Greiner, N.° de producto 781091). Luego, las células se incuban en las placas a 37 °C en una

incubadora de CO_2 durante la noche. El día 1, los compuestos (10 mM de reserva en DMSO) se agregan con el sistema manipulador de líquidos acústico ECHO (Beckman Coulter), incluidos los controles de DMSO. Las placas se incuban durante 120 h, y la viabilidad celular se mide mediante el uso del reactivo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (código de producto de Promega G7570). La viabilidad (indicada como porcentaje de control) se define como unidades relativas de luminiscencia RLU de cada cavidad dividida por la RLU de las células en controles de DMSO. Los valores de IC_{50} se determinan a partir de las mediciones de viabilidad mediante regresión no lineal mediante el uso de un modelo de cuatro parámetros.

• *Ensayo de proliferación de GP2D (120 h) (cáncer colorrectal, G12D)*

Células GP2D (N.° de ATCC CRL-5807) se dispensan en placas de 384 cavidades blancas de fondo plano y blanco (Perkin Elmer, 6007680) a una densidad de 500 células por cavidad en 40 µl de DMEM (Sigma, D6429) + 1x GlutaMAX (Gibco, 35050038) + 10 % de FCS (suero de ternero fetal). Las células se incuban durante la noche a 37 °C en una incubadora de cultivo tisular humidificado a 5 % de CO_2. Los compuestos (10 mM de reserva en DMSO) se agregan a series de dosis logarítmicas mediante el uso del dispensador digital HP D300 (Tecan), incluidos los controles de DMSO y con normalización para DMSO agregado. Para la medición de punto de tiempo T0, las células sin tratar se analizan al momento de la adición del compuesto. Las placas se incuban durante 120 h, y la viabilidad celular se mide mediante el uso del reactivo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (código de producto de Promega G7570). La viabilidad (indicada como porcentaje de control) se define como unidades relativas de luminiscencia RLU de cada cavidad dividida por la RLU de las células en controles de DMSO. Los valores de IC_{50} se determinan a partir de las mediciones de viabilidad mediante regresión no lineal mediante el uso de un modelo de cuatro parámetros.

• *Ensayo de proliferación de SAS CTG (120 h) (HNSCC, de tipo silvestre amplificado)*

Las células SAS (JCRB0260) se dispensan en placas de 384 cavidades de fondo plano y transparente (Greiner, N.° de producto 781091) a una densidad de 300 células por cavidad en 60 µl de DMEM:F12 (Gibco 31330-038) + 10 % de suero de ternero fetal (HyClone, N.° de producto SH30084.03) y se incuban a 37 °C en una incubadora de CO_2 durante la noche. Al día siguiente, los compuestos (10 mM de reserva en DMSO) se agregan con el sistema manipulador de líquidos acústico ECHO (Beckman Coulter), incluidos los controles de DMSO. Las placas se incuban durante

120 h, y la viabilidad celular se mide mediante el uso del reactivo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (código de producto de Promega G7570). La viabilidad (indicada como porcentaje de control) se define como unidades relativas de luminiscencia RLU de cada cavidad dividida por la RLU de las células en controles de DMSO. Los valores de IC_{50} se determinan a partir de las mediciones de viabilidad mediante regresión no lineal mediante el uso de un modelo de cuatro parámetros.

• *Ensayo de proliferación de MKN1 CTG (120 h) (cáncer gástrico, de tipo silvestre amplificado)*

Las células MKN1 (JCRB0252) se dispensan en placas de 384 cavidades blancas de fondo plano y blanco (Corning Costar, N.° de producto: 3570) a una densidad de 400 células por cavidad en 50 µl de RPMI 1640 (PAN-Biotech, N.° de producto: P04-18047) + 10 % de FCS (HyClone, N.° de producto: SH30084.03) (ensayo 1) o en placas de 384 cavidades blancas de fondo plano y blanco (Perkin Elmer, 6007680) a una densidad de 500 células por cavidad en 40 µl de RPMI (Gibco, N.° de producto: 21875034) + 10 % de FCS (HyClone, N.° de producto: SH30084.03) (ensayo 2) o en placas de 384 cavidades negras de fondo plano y transparente (Greiner, N.° de producto 781091) a una densidad de 200 células por cavidad en 60 µl de RPMI-1640 (Gibco, N.° A10491) + 10 % de FCS (HyClone, N.° de producto: SH30084.03) + Pen-strep (Gibco, N.° de producto 15140-122) (ensayo 3). Las células se incuban durante la noche a 37 °C en una incubadora de cultivo tisular humidificado a 5 % de CO_2. Los compuestos (10 mM de reserva en DMSO) se agregan a series de dosis logarítmicas mediante el uso del dispensador digital HP D300 (Tecan) (ensayo 1 + 2) o el sistema manipulador de líquidos acústico ECHO (Beckman Coulter) (ensayo 3), incluidos los controles de DMSO y con normalización para DMSO agregado. Las placas se incuban durante 120 h, y la viabilidad celular se mide mediante el uso del reactivo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (código de producto de Promega G7570). La viabilidad (indicada como porcentaje de control) se define como unidades relativas de luminiscencia RLU de cada cavidad dividida por la RLU de las células en controles de DMSO. Los valores de IC_{50} se determinan a partir de las mediciones de viabilidad mediante regresión no lineal mediante el uso de un modelo de cuatro parámetros.

• *Ensayo de proliferación de SK-CO-1 CTG (120 h) (CRC, G12V)*

Las células SK-CO-1 (ATCC HTB-39) se dispensan en placas de 384 cavidades de fondo plano y transparente (Greiner, N.° de producto 781091) a una densidad de 500 células por cavidad en 60 µl de EMEM (Sigma M5650) + 10 % de

suero de ternero fetal (HyClone, N.° de producto: SH30084.03) y se incuban a 37 °C en una incubadora de CO_2 durante la noche. Al día siguiente, los compuestos (10 mM de reserva en DMSO) se agregan con el sistema manipulador de líquidos acústico ECHO (Beckman Coulter), incluidos los controles de DMSO. Las placas se incuban durante 120 h, y la viabilidad celular se mide mediante el uso del reactivo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (código de producto de Promega G7570). La viabilidad (indicada como porcentaje de control) se define como unidades relativas de luminiscencia RLU de cada cavidad dividida por la RLU de las células en controles de DMSO. Los valores de IC_{50} se determinan a partir de las mediciones de viabilidad mediante regresión no lineal mediante el uso de un modelo de cuatro parámetros.

• *Ensayo de proliferación de LOVO CTG (120 h) (CRC, G13D)*

Las células LOVO (ATCC CCL-229) se dispensan en placas de 384 cavidades de fondo plano y transparente (Greiner, N.° de producto 781091) a una densidad de 1000 células por cavidad en 60 µl de DMEM (Sigma D6429) + 10 % de suero de ternero fetal (HyClone, N.° de producto: SH30084.03) y se incuban a 37 °C en una incubadora de CO_2 durante la noche. Al día siguiente, los compuestos (10 mM de reserva en DMSO) se agregan con el sistema manipulador de líquidos acústico ECHO (Beckman Coulter), incluidos los controles de DMSO. Las placas se incuban durante 120 h, y la viabilidad celular se mide mediante el uso del reactivo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (código de producto de Promega G7570). La viabilidad (indicada como porcentaje de control) se define como unidades relativas de luminiscencia RLU de cada cavidad dividida por la RLU de las células en controles de DMSO. Los valores de IC_{50} se determinan a partir de las mediciones de viabilidad mediante regresión no lineal mediante el uso de un modelo de cuatro parámetros.

• *Ensayo de proliferación de A375 CTG (120 h) (melanoma, de tipo silvestre, mutante B-Raf, control negativo)*

Las células A375 (ATCC CRL-1619) se dispensan en placas de 384 cavidades de fondo plano y transparente (Greiner, N.° de producto 781091) a una densidad de 300 células por cavidad en 60 µl de DMEM (Sigma D6429) + 10 % de suero de ternero fetal (HyClone, N.° de producto: SH30084.03) y se incuban a 37 °C en una incubadora de CO_2 durante la noche. Al día siguiente, los compuestos (10 mM de reserva en DMSO) se agregan a series de dosis logarítmicas mediante el uso del dispensador digital HP D300 (Tecan), incluidos los controles de DMSO. Las placas se incuban durante 120 h, y la viabilidad celular se mide mediante el uso del reactivo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (código de producto de Promega G7570). La

viabilidad (indicada como porcentaje de control) se define como unidades relativas de luminiscencia RLU de cada cavidad dividida por la RLU de las células en controles de DMSO. Los valores de IC_{50} se determinan a partir de las mediciones de viabilidad mediante regresión no lineal mediante el uso de un modelo de cuatro parámetros.

Los valores de IC_{50} de los compuestos representativos de acuerdo con la invención medidos mediante estos ensayos en las líneas celulares indicadas se presentan en la Tabla 76 y 77.

Tabla 76

N.° de ej.	H2122 IC50 (nM)	H358 (ensayo 1) IC50 (nM)	H358 (ensayo 2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
I-1	4119		577	5899		2876
I-3	3373		1322	273	2	4889
I-4	3750		740	64	1	395
I-5	2422	813	852	86	1	2038
I-6	3376	809		1695		3439
I-7	3456			2370		472
I-8	3043	874		512	6	131
I-9	3339		1306	2852		20.226
I-10			200			
I-11	2555		1980	565		651
I-12	3285		3122	235	1	218
I-13	6467		4284	1546		294
I-14	2873			3410		25
I-16			204		673	77
I-17	4231			9846		241
I-18	1762		179	7069		72
I-19	2714		2161	3000		217
I-20	1360		287	5424		35
I-21	1434			2975	546	40
I-22	10.156	31	10	650	27	33
I-23	8831	1		8157	1174	24
I-24	930		163	3452		77
I-25	1646		188	3451		285
I-26	1068		140	2239		89
I-27	599		121	2123		109
I-28	2603		240	3424		934
I-29	3133		2757	10.287		97
I-30	837		205	4573	811	50
I-31			266		588	57
I-32	1507		303	4442		52
I-33	1423			3711		81
I-34	1074		76	4153	872	185
I-37			3892	609	24	412
I-39			1451	149	17	1198
I-41	3559			297	8	4186
I-43	1408			1005	143	1797

N.° de ej.	H2122 IC50 (nM)	H358 (ensayo 1) IC50 (nM)	H358 (ensayo 2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
I-44	1274		2326	980		1195
I-45			470	32	2	1190
I-48			4	384		13
I-49			145	20	1	905
I-50			733	115	10	2901
I-53			1	414		13
I-54			4	266		17
I-55			5	565		10
I-56			2	695		25
I-57			6	278		
I-58			5	696		45
I-59			2	444		15
I-60			4	779		40
II-6	1159			1323		10
II-7	3497			1636		1189
II-8	933			2730		534
II-10	8444		570	811	11	3542
II-11	3510			1428	78	1321
II-12	1387			544	9	1925
II-13	5018			251	9	450
II-14	1393			245	6	1667
II-15	2423			220	9	1296
II-16	3531			1919	56	3867
II-17			134	251	6	1029
II-18			160	45	2	293
II-19	19	17	2	870	136	132
II-20	2041	6	2	1031	57	86
II-21	128	10	4	694	57	35
II-23	2953		4	1637		222
II-24	5328			>25.000		15.616
II-25	33		<0	891		9
II-26	143		4	1380		5
II-27	898	112	44	4105	408	151
II-28	9477			5068		203
II-30	3550			2385		10.607
II-31	2546		143	42	1	208
II-32	3299			385	5	8310
II-33	4122			1414		597
II-34	9006			1416	49	1949
II-35	4799		457	713	31	4733
II-36	3478			990		179
II-37	5495			1454		1246
II-38	2586			213	4	47
II-39	3597			1762		2937
II-40	1416		1302	261	5	979
II-41	1654		1522	269		2108
II-42	357		136	1886		264
II-43	102		117	2051		24

N.° de ej.	H2122 IC50 (nM)	H358 (ensayo 1) IC50 (nM)	H358 (ensayo 2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
II-44	1585		398	2163		6000
II-45	10.593	969	>25.000	2306		530
II-46	900			2739		399
II-47	2015		2046	991	105	2619
II-48	3099		2162	1494	65	3878
II-49	2836		1906	511	6	1185
II-50	2677		2707	142	3	41
II-51	2559		3362	903		70
II-52			1716			
II-53	3692		230	825	29	1715
II-54	1773	298	908	67	1	234
II-55	4906		588	748	46	968
II-56	3193	587	173	378	13	1426
II-57	916		286	1844	164	54
II-58	904		562	6424		342
II-59	1347		337	2243		31
II-60	6946			3368		61
II-61	2342		1424	1548		169
II-62	4791			9192		50
II-63	3386		66	3295		1308
II-64	6360	36		1073	22	16
II-65	2548		3225	3560		173
II-66	5006		586	3970		60
II-67	1299		1038	2795		8
II-68	1233		111	3242		623
II-69	515		290	1729	585	102
II-70	891		131	1942		41
II-71	933		209	1673		47
II-72	2251		9	783		206
II-73	1612			1813		33
II-74	2859		1682	3213		192
II-75	3132	49	10	1561	111	31
II-76	1299		507	3968		66
II-77	1775	51	9	738	37	152
II-78	2145		170	2117		318
II-79	1272			2829		2586
II-80	1670			5080		>25.000
II-81	1678		1200	4863		51
II-82	2683		807	5451		990
II-83	3818			5128		18
II-84	583		>25.000	3057		52
II-85	1120		23	1291		26
II-86	2081		993	4137	824	502
II-87	1989		106	3062		107
II-88	434		126	1983		2223
II-89	1530		220	3037		246
II-90	1864		3251	3809		4386
II-91	1094	78	19	2256	394	70

N.° de ej.	H2122 IC50 (nM)	H358 (ensayo 1) IC50 (nM)	H358 (ensayo 2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
II-92	1812		3395	3916		275
II-93	1564		872	4645		366
II-94	834	20	20	985	26	82
II-95	1422		400	3320		5181
II-96	307		98	2237	809	148
II-97	2018		242	2359		646
II-98	1019		242	3336		30
II-99	1165		1339	3238		88
II-100	2142			9772		3185
II-101	1518		195	2994		130
II-102	84			2770		71
II-104			391		510	114
II-105	847		46	1324	463	55
II-106	2861		2250	9452		96
II-107	5720			7270		7
II-108			134			
II-109	441		78	3828		20
II-110	953		217	2822		68
II-111	858		139	2806	443	57
II-112	197		141	2252	248	54
II-113	661		128	2014		381
II-114	680		123	2299		28
II-116	1123			6521		2007
II-117	47		98	1656	276	22
II-118	1007		295	3174		931
II-119	251		42	1325		39
II-120	1090		190	3509		488
II-121	580		268	3066		560
II-122	961		823	3352		889
II-123	878		439	1536		113
II-124	901		114	2104		68
II-125	768		255	1371		182
II-126	2687		1685	10.187		189
II-127	189		400	2760		18
II-128	361		417	2105		46
II-129	198		295	2075		18
II-130	221	25	28	1085	233	176
II-131	672		277	3520		623
II-132	188		324	5113		319
II-133	180	74	9	2700	301	202
II-134	4119			9668		35
II-135	112			1387		69
II-140	8237		702	21.550		128
II-141	2826			244	4	873
II-142	10.530		10.772	10.131		6106
II-143	584	25		1506	59	48
II-144	3692			7097	>1000	302
II-148	2218			376	11	421

N.° de ej.	H2122 IC50 (nM)	H358 (ensayo 1) IC50 (nM)	H358 (ensayo 2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
II-149	2546			257	8	849
II-150	2509		115	27	1	91
II-151	3582			714	32	161
II-152			926	526	13	4229
II-153			2850	577	14	199
II-154			374	1014	39	747
II-155	929		77	11	1	471
II-156			230	86	1	440
II-157			151	129	2	1189
II-158			58	256	9	585
II-159			31	1888		70
II-160	3186			3217		821
II-161	4850			1602		1575
II-162	3316			922	30	2120
II-163	4505			935		274
II-164	4577		40	483	23	1502
II-165	1787		166	25	1	437
II-166	1254			1276		1184
II-167	9787			4231		1392
II-168	1773			778	12	441
II-169	2282		595	3731	1868	4410
II-170	942		623	3590		1048
II-171	3059			295	5	1100
II-173	1456			1206	107	751
II-174			112	103	3	248
II-175	2740			434	21	118
II-176			1640	851	50	4937
II-177	2245		583	2761		221
II-178	948		129	814		2568
II-182			3	188		32
II-183			<0	162		6
II-184			95	8	0	882
II-185			510	190	15	2421
II-186			273	38	2	532
II-187			135	30	1	1148
II-189			19	1149		51
II-191			3	425		10
II-192			2	305	31	25
II-193			1	176		10
II-194			3	411		37
II-195			4	282		37
II-196			2	248		9
II-197			1	226		8
II-198			1	143		8
II-199			5	446		17
II-200			3	340		8
II-201			6	651		20
II-202			5	380		21

N.° de ej.	H2122 IC50 (nM)	H358 (ensayo 1) IC50 (nM)	H358 (ensayo 2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
II-203			5	483	137	18
II-204			5	508	122	17
II-205			18	1313		20
II-206			4	194		25
II-207			287	82		1085
II-208			99	15	0	718
II-209			136	59		737
II-210			2	210		14
II-211			1	297		17
II-212			1	170		19
II-213			1	275		13
II-214				3517		

Tabla 77

N.° de ej.	MKN1 (ensayo 1) IC50 (nM)	MKN1 (ensayo 2) IC50 (nM)	MKN1 (ensayo 3) IC50 (nM)	SK-CO-1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
I-1			1731	418	1271	
I-3				2086	2159	
I-4			75	541	205	
I-5		499		987	1639	
I-6				2081	1219	
I-7				1489	2812	
I-8			395	532	296	
I-9				10.823	649	
I-11				530	1708	
I-12				710	824	
I-13			679	2156	1512	
I-14				71	1350	
I-17				357	730	
I-18				236	260	
I-19				56	479	
I-20				185	298	
I-21			149	30	128	
I-22			68	20	31	>3000
I-23				139	79	
I-24				67	101	
I-25				357	1056	
I-26				118	281	
I-27			396	52	265	
I-28			1284	131	390	
I-29				381	1646	
I-30				31	66	
I-32				111	159	
I-33				181	574	

N.° de ej.	MKN1 (ensayo 1) IC50 (nM)	MKN1 (ensayo 2) IC50 (nM)	MKN1 (ensayo 3) IC50 (nM)	SK-CO-1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
I-34			693	84	161	
I-37				1081	165	
I-39		621		2072	354	
I-41				2759	304	
I-43				892	554	
I-44				1206	925	
I-45		510		763	315	
I-48			17	14	23	
I-49		335	152	515	223	
I-50		785	627	2048	439	
I-53			48	7	29	
I-54			26	7	32	
I-55			39	9	39	
I-56				8	23	
I-57			19	4	8	
I-58	25		17	14	29	
I-59			26	5	22	
I-60			32	21	49	
II-6				62	323	
II-7				1241	835	
II-8				692	680	
II-10			1265	1665	972	
II-11				800	383	
II-12			460	819	401	
II-13				896	61	
II-14				771	674	
II-15				1247	867	
II-16				1872	1339	
II-17				617	186	
II-18		279		444	49	
II-19			47	11	21	1115
II-20	24			9	158	>3000
II-21	20	27	24	6	29	>3000
II-23			172	31	124	
II-24				9249	7420	
II-25				3	63	
II-26				3	109	
II-27			116	115	345	>3000
II-28				433	720	
II-30				9067	>25.000	
II-31			30	365	182	
II-32				704	8323	
II-33				1049	737	
II-34			453	1239	2403	
II-35				5734	1686	
II-36				1123	16.620	

N.° de ej.	MKN1 (ensayo 1) IC50 (nM)	MKN1 (ensayo 2) IC50 (nM)	MKN1 (ensayo 3) IC50 (nM)	SK-CO-1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
II-37				562	692	
II-38				174	74	
II-39				1239	2924	
II-40				488	508	
II-41				910	703	
II-42				38	149	
II-43				46	120	
II-44				193	92	
II-45			1485	1786	6602	
II-46				655	1218	
II-47				600	459	
II-48				1068	736	
II-49		>3000	501	872	651	
II-50				802	1634	
II-51				772	772	
II-53			994	566	495	
II-54				464	531	
II-55			876	754	1094	
II-56			660	554	661	
II-57				87	500	
II-58				90	113	
II-59				67	72	
II-60				216	255	
II-61				192	276	
II-62				280	2322	
II-63			578	134	640	
II-64				24	96	2579
II-65				360	289	
II-66				76	3676	
II-67				60	49	
II-68				5570	894	
II-69				115	52	
II-70			387	28	77	
II-71				18	50	
II-72			68	71	55	
II-73				43	250	
II-74				52	319	
II-75			108	23	279	2536
II-76				120	51	
II-77			18	40	39	>3000
II-78			533	84	175	
II-79				188	106	
II-80				148	561	
II-81				32	289	
II-82			712	170	728	
II-83				447	2200	

N.° de ej.	MKN1 (ensayo 1) IC50 (nM)	MKN1 (ensayo 2) IC50 (nM)	MKN1 (ensayo 3) IC50 (nM)	SK-CO-1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
II-84				116	286	
II-85			266	51	209	
II-86				121	77	
II-87			302	71	427	
II-88				47	62	
II-89			625	198	453	
II-90				451	735	
II-91			247	78	136	1138
II-92				279	467	
II-93				140	136	
II-94	32		51	19	51	>3000
II-95				341	149	
II-96				67	231	
II-97			598	212	683	
II-98				137	608	
II-99				159	286	
II-100				257	83	
II-101				257	1016	
II-102				37	76	
II-105			426	31	150	
II-106				491	993	
II-107				181	1009	
II-109				106	76	
II-110				126	92	
II-111				51	309	
II-112				34	58	
II-113				64	123	
II-114			358	64	142	
II-116				64	8	
II-117				24	58	
II-118				3865	295	
II-119			252	37	152	
II-120			234	126	401	
II-121				57	129	
II-122				52	180	761
II-123				96	72	259
II-124				38	128	
II-125				121	97	324
II-126				137	251	
II-127				90	131	
II-128				47	91	
II-129				66	69	
II-130	216		297	29	190	1314
II-131				90	225	
II-132				18	120	
II-133			391	89	459	1378

N.° de ej.	MKN1 (ensayo 1) IC50 (nM)	MKN1 (ensayo 2) IC50 (nM)	MKN1 (ensayo 3) IC50 (nM)	SK-CO-1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
II-134				225	3242	
II-135				29	51	
II-140				292	5489	
II-141				436	284	
II-142				2186	2645	
II-143				9	96	>3000
II-144				130	2844	
II-148				779	109	
II-149		467		1976	270	
II-150		32		325	81	
II-151				1358	1065	
II-152				955	650	
II-153				872	283	
II-154				2122	904	
II-155		284	633	263	107	
II-156				390	226	
II-157				339	136	
II-158				374	84	
II-159				131	356	
II-160				6852	7606	
II-161				1022	472	
II-162			411	980	401	
II-163				649	1087	
II-164			1072	287	246	
II-165		427		529	303	
II-166				551	863	
II-167				1337	6428	
II-168			176	154	193	
II-169				316	553	
II-170				121	270	
II-171				1534	593	
II-173				805	1228	
II-174		341		385	139	
II-175				936	823	
II-176				2061	2683	
II-177				45	694	
II-178				149	624	
II-182	24		12	9	38	
II-183			41	7	9	
II-184		227	68	249	325	
II-185		>949	1901	1290	714	
II-186		313	260	880	357	
II-187		383	357	457	429	
II-189	19		18	45	39	
II-191				3	13	
II-192	25	26	9	4	32	

N.° de ej.	MKN1 (ensayo 1) IC50 (nM)	MKN1 (ensayo 2) IC50 (nM)	MKN1 (ensayo 3) IC50 (nM)	SK-CO-1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
II-193			17	3	12	
II-194	20		25	11	13	
II-195			22	4	12	
II-196			17	4	15	
II-197			16	4	14	
II-198			15	3	25	
II-199			51	17	34	
II-200			11	5	15	
II-201	20		14	9	33	
II-202			27	6	103	
II-203		41	63	12	70	
II-204		33	48	14	46	
II-205			33	31	22	
II-206			34	11	31	
II-207			785	1256	310	
II-208		451	245	398	334	
II-209			670	1391	493	
II-210			37	3	35	
II-211			22	4	40	
II-212			17	4	35	
II-213			12	7	117	
II-214				5353		

Ensayo de fosforilación de ERK

Los ensayos de fosforilación de ERK se utilizan para examinar la potencia con la que los compuestos inhiben la transducción de señal mediada por KRAS G12C en una línea celular de cáncer humana de mutante KRAS G12C *in vitro*. Esto demuestra el modo de acción molecular de los compuestos de acuerdo con la invención al interferir con la cascada de transducción de señal de la proteína RAS G12C. Los valores de IC_{50} bajos en esta configuración de ensayo indican una potencia alta de los compuestos de acuerdo con la invención. Se observa que los compuestos de acuerdo con la invención demuestran un efecto inhibidor sobre la fosforilación de ERK en una línea celular de cáncer humana de mutante KRAS G12C, lo que confirma el modo de acción molecular de los compuestos en la transducción de señal de la proteína RAS G12C.

Los ensayos de fosforilación de ERK se realizan mediante el uso de las siguientes líneas celulares humanas:

NCI-H358 (ATCC (ATCC CRL-5807): cáncer de pulmón humano con una mutación KRAS G12C (→ ensayo 1) y NCI-H358_Cas9_SOS2, es decir, la misma

línea celular, en donde SOS2 está inactiva (→ ensayo 2). Los vectores que contienen las secuencias de ADN diseñadas para la producción de gARN para la inactivación de la proteína SOS2 se obtienen a través de Sigma-Aldrich. Para generar la línea celular inactiva NCI-H358 SOS2, células NCI-H358 que expresan la endonucleasa Cas9 se transfectan con el reactivo XtremeGene9 y los plásmidos correspondientes. La eficacia de la transfección se confirma al medir las células positivas para GFP mediante el uso de un analizador de células. Las células positivas para GFP se recolectan y se expanden adicionalmente. Estos grupos de células positivas para GFP se diluyen de a una célula y los clones de SOS2 inactivos se identifican mediante transferencia Western y análisis de secuenciación de ADN genómico.

Materiales utilizados en el ensayo:

Medio RPMI-1640 (ATCC® 30-2001™)

Suero bovino fetal (FBS) a través de HyClone (SH30071.03)

Aminoácidos no esenciales a través de Thermo Fischer Scientific (11140035)

Piruvato a través de Thermo Fischer Scientific (11360039)

Glutamax a través de Thermo Fischer Scientific (35050061)

384 placas a través de Greiner Bio-One (781182)

Proxiplate™ 384 a través de PerkinElmer Inc. (6008280)

Kit de ensayo AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2 (Thr202/Tyr204) (ALSU-PERK-A500)

EGF a través de Sigma (E4127)

Mezcla aceptora: Microesferas aceptoras de proteína A través de PerkinElmer (6760137M)

Mezcla donante: Microesferas donantes recubiertas con estreptavidina AlphaScreen a través de PerkinElmer (6760002)

Trametinib

Estaurosporina a través de Sigma Aldrich (S6942)

Preparación del ensayo:

Las células se cultivan a 40.000 células por cavidad en /60 µl de RPMI con 10 % de FBS, aminoácidos no esenciales, piruvato y glutamax en 384 placas Greiner TC. Las células se incuban durante 1 h a temperatura ambiente y luego se incuban durante la noche en una incubadora a 37 °C y 5 % de CO_2 en una atmósfera humidificada. Luego, se agregan 60 nl de una solución del compuesto (10 mM solución de reserva de DMSO) mediante el uso de un dispositivo Echo 550 de Labcyte. Tras 1 h de incubación en la incubadora antes mencionada, el medio se elimina después de

la centrifugación y las células se lisaron mediante la adición de 20 µl de amortiguador de lisis de 1,6 veces del kit de ensayos AlphaLISA SureFire Ultra pERK1/2 (Thr202/Tyr204) con inhibidores de la proteasa agregados, 100 nM de trametinib + 100 nM de estauroesporina. Después de 20 minutos de incubación a temperatura ambiente con agitación, se transfieren 6 µl de cada muestra de lisato a una Proxiplate de 384 cavidades y se analizan para detectar pERK (Thr202/Tyr204) con el kit de ensayos AlphaLISA SureFire Ultra pERK1/2 (Thr202/Tyr204). Se agregan 3 µl de mezcla aceptora y 3 µl de mezcla donante en luz tenue y se incuban durante 2 h a temperatura ambiente en la oscuridad, antes de medir la señal en un lector multidetector HTS Envision de PerkinElmer. Los datos sin procesar se importan y se analizan en el *software* patentado de Boehringer Ingelheim MegaLab (ajuste de la curva en función del programa PRISM, GraphPad Inc.).

De manera análoga, el ensayo descrito (reducción de pERK; SureFire) se puede realizar en líneas celulares adicionales, con diversas mutaciones de KRAS o KRAS de tipo silvestre, lo que permite la medición y la determinación de la actividad de los compuestos en diversos alelos de KRAS adicionales en un trasfondo celular.

Ensayo de estabilidad metabólica (microsomal)

La degradación metabólica del compuesto de prueba se evalúa a 37 °C con microsomas de hígado agrupados (de ratón (MLM), de rata (RLM) o humano (HLM)). El volumen de incubación final de 48 µl por punto de tiempo contiene amortiguador TRIS (pH 7,5; 0,1 M), cloruro de magnesio (6,5 mM), proteína microsomal (0,5 mg/ml para ratón/rata, 1 mg/ml para muestras humanas) y el compuesto de prueba a una concentración final de 1 µM. Tras un breve período de preincubación a 37 °C, las reacciones se inician mediante la adición de 12 µl de beta-nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, forma reducida (NADPH, 10 mM) y se finalizan mediante la transferencia de una alícuota en solvente después de diferentes puntos de tiempo (0, 5, 15, 30, 60 min). Además, la degradación independiente de NADPH se monitorea en incubaciones sin NADPH, terminadas en el último punto de tiempo mediante la adición de acetonitrilo. Las incubaciones inactivadas se convierten en pélets mediante centrifugación (4000 g, 15 min). Se analiza una alícuota del sobrenadante mediante LC-MS/MS para cuantificar la concentración del compuesto de origen en las muestras individuales.

Se calcula una depuración intrínseca *in vitro* ($CL_{int,\ in\ vitro}$) a partir del transcurso del tiempo de la desaparición del fármaco de prueba durante la incubación microsomal. Cada representación se ajusta a la constante de velocidad de eliminación

de primer orden como $C(t) = C_0$*exp(-*ke***t*), donde $C(t)$ y C_0 son la concentración del fármaco de prueba sin cambios en el momento de incubación *t* y en el de la preincubación y *ke* es la constante de velocidad de desaparición del fármaco sin cambios. Posteriormente, los valores de $CL_{int,\ in\ vitro}$ (µl min^{-1}·cantidad de proteína) se convierten en $CL_{int,in\ vivo}$ previsto (ml min^{-1}·kg^{-1}) a partir de los parámetros de incubación de acuerdo con la ecuación $CL_{int,\ in\ vivo} = CL_{int,\ in\ vitro}$ x (volumen de incubación (ml)/cantidad de proteína (mg)) x (cantidad de proteína (mg)/g tejido hepático) x (peso del hígado/peso corporal).

Para una mejor comparación entre especies, la depuración prevista se expresa como el porcentaje del torrente sanguíneo hepático [% de QH] (ml min^{-1} kg^{-1}) en las especies individuales. En general, se prefiere una estabilidad alta (correspondiente al % bajo de QH) de los compuestos entre las especies.

La Tabla 78 muestra los datos de estabilidad metabólica obtenidos con el ensayo divulgado en HLM para una selección de compuestos **(I)** de acuerdo con la invención.

Tabla 78:

N.° de ej.	HLM QH [%]
I-1	79
I-2	44
I-3	<24
I-4	<24
I-5	<24
I-6	<24
I-7	<24
I-8	<24
I-9	<24
I-10	30
I-11	<24
I-12	36
I-13	<24
I-15	38
I-16	31
I-17	56
I-18	48
I-19	<24
I-20	30
I-21	44
I-22	37
I-23	45
I-24	<24
I-25	<24
I-26	<24
I-27	<24

N.° de ej.	HLM QH [%]
I-28	<24
I-29	27
I-30	<24
I-31	<24
I-32	45
I-33	<24
I-34	<24
I-35	32
I-37	51
I-39	39
I-40	42
I-41	<24
I-42	42
I-43	<24
I-44	<24
I-45	45
I-48	51
I-49	40
I-50	44
I-53	56
I-54	52
I-55	56
I-56	25
I-58	34
I-59	<24
I-60	<24

N.° de ej.	HLM QH [%]
II-6	<24
II-7	<24
II-8	<24
II-10	<24
II-11	<24
II-12	<24
II-13	<24
II-14	<24
II-15	<24
II-16	<24
II-17	63
II-18	58
II-19	30
II-20	<24
II-21	<24
II-23	<24
II-24	<24
II-25	<24
II-26	<24
II-27	44
II-28	51
II-30	<24
II-31	42
II-32	<24
II-33	<24
II-34	<24

N.° de ej.	HLM QH [%]
II-35	<24
II-36	<24
II-37	<24
II-38	<24
II-39	52
II-40	<24
II-41	<24
II-42	<24
II-43	<24
II-44	31
II-46	27
II-47	<24
II-48	<24
II-49	<24
II-50	52
II-51	37
II-52	<24
II-53	46
II-54	28
II-55	<24
II-56	<24
II-57	<24
II-58	46
II-59	<24
II-60	27
II-61	<24
II-62	58
II-63	<24
II-64	27
II-65	<24
II-66	<24
II-67	<24
II-68	<24
II-69	<24
II-70	61
II-71	<24
II-72	41
II-73	53
II-74	<24
II-75	38
II-76	31
II-77	34
II-78	35
II-79	45
II-80	30
II-81	<24
II-82	<24
II-83	72
II-84	<24

N.° de ej.	HLM QH [%]
II-85	47
II-86	35
II-87	<24
II-88	26
II-89	<24
II-90	<24
II-91	46
II-92	<24
II-93	44
II-94	48
II-95	37
II-96	<24
II-97	<24
II-98	<24
II-99	<24
II-100	28
II-101	31
II-102	51
II-103	<24
II-104	<24
II-106	44
II-107	45
II-108	59
II-109	<24
II-110	47
II-111	<24
II-112	<24
II-113	43
II-114	34
II-115	<24
II-116	75
II-117	<24
II-118	25
II-119	<24
II-120	47
II-121	39
II-122	35
II-123	28
II-124	37
II-125	<24
II-126	25
II-127	<24
II-128	<24
II-129	<24
II-130	<24
II-131	<24
II-132	36
II-133	<24
II-134	34

N.° de ej.	HLM QH [%]
II-135	54
II-140	<24
II-141	28
II-143	57
II-144	75
II-148	52
II-149	45
II-150	64
II-151	59
II-152	58
II-153	58
II-154	76
II-155	70
II-156	65
II-157	69
II-158	73
II-159	40
II-160	31
II-161	<24
II-162	<24
II-164	<24
II-165	61
II-166	<24
II-167	<24
II-168	62
II-169	39
II-170	33
II-171	32
II-172	51
II-173	<24
II-174	39
II-175	63
II-176	63
II-177	<24
II-178	<24
II-182	35
II-183	75
II-184	60
II-186	49
II-187	46
II-189	<24
II-191	32
II-192	30
II-193	31
II-194	30
II-195	44
II-196	75
II-197	69
II-198	63

N.° de ej.	HLM QH [%]
II-199	67
II-200	65
II-201	41
II-202	<24
II-203	<24
II-204	<24

N.° de ej.	HLM QH [%]
II-205	<24
II-206	<24
II-207	40
II-208	48
II-209	40
II-210	<24

N.° de ej.	HLM QH [%]
II-211	<24
II-212	<24
II-213	<24
II-214	<24

Ensayo de unión a proteína plasmática (PPB)

La unión de los compuestos de prueba a plasma se determinó mediante el uso de diálisis de equilibrio (ED) y espectrometría de masas cuantitativa interconectada con cromatografía de líquidos (LC-MS). En suma, se realizó ED con dispositivos de diálisis que consisten en dos cámaras separadas por una membrana semipermeable con un corte de peso molecular de 5-10 kg/mol. Una cámara se llenó con 10 % de FCS en PBS que contiene 1-10 µmol/l de compuesto de prueba y la otra cámara se llenó con solución salina amortiguada con fosfato (PBS) con o sin dextrano. La cámara de diálisis se incubó durante 3-5 horas a 37 °C. Tras la incubación, la proteína se precipitó de las alícuotas de cada cámara, y la concentración del compuesto de prueba en el sobrenadante del compartimento que contiene plasma (c_{suero}) y del compartimento que contiene amortiguador ($c_{amortiguador}$) se determinó mediante LC-MS. La fracción del compuesto de prueba no unido (no unido al plasma) (f_u) se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$f_u[\%] = \frac{c_{amortiguador}}{c_{plasma}} \; x \; 100$$

La Tabla 79 muestra los datos de estabilidad metabólica obtenidos con el ensayo divulgado para una selección de compuestos **(I)** de acuerdo con la invención.

Tabla 79:

N.° de ej.	PPB en 10 % de FCS (% de fu)
I-1	53
I-2	69
I-3	68
I-5	51
I-6	94
I-7	36
I-8	77
I-9	80
I-10	70
I-11	33

N.° de ej.	PPB en 10 % de FCS (% de fu)
I-12	46
I-13	21
I-14	10
I-15	8
I-16	55
I-17	24
I-18	61
I-19	48
I-20	58
I-21	83

N.° de ej.	PPB en 10 % de FCS (% de fu)
I-22	38
I-23	20
I-24	19
I-25	35
I-26	23
I-27	21
I-28	30
I-29	54
I-30	46
I-31	53

N.° de ej.	PPB en 10 % de FCS (% de fu)
I-32	48
I-33	31
I-34	54
I-37	26
I-39	7
I-40	51
I-43	73
I-44	22
I-45	14
I-48	12
I-49	15
I-50	14
I-53	5
I-54	9
I-55	6
I-56	32
I-58	28
I-59	4
I-60	10
II-6	5
II-7	43
II-8	17
II-10	69
II-11	89
II-12	20
II-13	24
II-14	16
II-15	64
II-16	16
II-17	9
II-18	11
II-19	4
II-20	14
II-21	24
II-23	3
II-24	48
II-25	15
II-26	24
II-27	5
II-28	9
II-30	64
II-31	63
II-32	31
II-33	68
II-34	37
II-35	77
II-36	57
II-37	71

N.° de ej.	PPB en 10 % de FCS (% de fu)
II-38	54
II-39	17
II-40	53
II-41	10
II-42	10
II-43	11
II-44	39
II-45	61
II-47	34
II-48	62
II-49	36
II-50	38
II-51	39
II-52	48
II-53	29
II-54	30
II-55	26
II-56	48
II-57	50
II-58	31
II-59	64
II-60	20
II-61	26
II-62	18
II-63	6
II-64	23
II-65	3
II-66	41
II-67	23
II-68	9
II-69	45
II-70	44
II-71	59
II-72	10
II-73	22
II-74	48
II-75	16
II-76	61
II-77	16
II-78	49
II-79	15
II-80	23
II-81	52
II-82	66
II-83	18
II-84	0
II-85	8
II-86	34

N.° de ej.	PPB en 10 % de FCS (% de fu)
II-87	26
II-88	20
II-89	0
II-90	1
II-91	8
II-92	9
II-93	5
II-94	31
II-95	53
II-96	25
II-97	13
II-98	1
II-99	11
II-100	28
II-101	23
II-102	4
II-103	7
II-104	18
II-105	7
II-106	20
II-107	24
II-108	42
II-109	18
II-110	1
II-111	11
II-112	41
II-113	39
II-114	7
II-115	43
II-116	35
II-117	19
II-118	8
II-119	4
II-120	24
II-121	40
II-122	44
II-123	11
II-124	40
II-125	13
II-126	38
II-127	8
II-128	6
II-129	23
II-130	3
II-131	1
II-132	31
II-133	4
II-134	31

N.° de ej.	PPB en 10 % de FCS (% de fu)
II-135	6
II-141	60
II-143	18
II-144	11
II-148	25
II-149	17
II-150	13
II-151	24
II-152	8
II-153	14
II-154	10
II-155	4
II-156	4
II-157	3
II-158	4
II-159	21
II-160	53
II-161	37
II-162	69
II-163	61
II-164	54
II-165	16

N.° de ej.	PPB en 10 % de FCS (% de fu)
II-166	22
II-167	26
II-168	47
II-170	32
II-171	23
II-173	41
II-174	17
II-175	2
II-176	1
II-177	56
II-178	46
II-182	13
II-183	4
II-184	10
II-185	2
II-186	8
II-187	14
II-189	16
II-191	3
II-192	24
II-193	20
II-194	8

N.° de ej.	PPB en 10 % de FCS (% de fu)
II-195	24
II-196	1
II-197	4
II-198	6
II-199	7
II-200	3
II-201	7
II-202	5
II-203	4
II-204	3
II-205	6
II-206	5
II-207	9
II-208	15
II-209	6
II-210	2
II-211	2
II-212	5
II-213	2
II-214	81

Inhibición basada en mecanismo de ensayo de CYP3A4 (MBI 3A4):

La inhibición dependiente del tiempo hacia CYP3A4 se evalúa en microsomas de hígado humano (0,02 mg/ml) con midazolam (15 µm) como un sustrato. Los compuestos de prueba y el control de agua (cavidades sin el compuesto de prueba) se preincuban en presencia de NADPH (1 mM) con microsomas de hígado humano (0,2 mg/ml) a una concentración de 25 µm durante 0 min y 30 min. Luego de la preincubación, el incubado se diluye 1:10 y el midazolam de sustrato se agrega para la incubación principal (15 min). La incubación principal se inactiva con acetonitrilo y la formación de hidroxi-midazolam se cuantifica a través de LC/MS-MS. La formación de hidroxi-midazolam de la preincubación de 30 min con relación a la formación de la preincubación de 0 min se utiliza como una lectura. Los valores menores de 100 % significan que el midazolam de sustrato se metaboliza hasta un alcance menor tras 30 min de preincubación en comparación con 0 min de preincubación. En general, se prefieren los efectos bajos tras 30 min de preincubación (correspondientes a valores cercanos a 100 %/no diferentes a los valores determinados con el control de agua).

La Tabla 80 muestra los datos obtenidos con el ensayo divulgado para una selección de compuestos **(I)** de acuerdo con la invención.

Tabla 80:

N.° de ej.	MBI 3A4 [%]
I-2	36
I-3	51
I-4	64
I-5	34
I-6	79
I-8	25
I-10	72
I-11	78
I-12	56
I-13	48
I-14	83
I-18	58
I-20	85
I-21	40
I-23	57
I-24	73
I-26	71
I-27	50
I-28	77
I-30	77
I-31	67
I-32	41
I-33	73
I-34	67
I-37	45
I-39	37
I-40	37
I-41	68
I-43	64
II-6	54
II-10	80
II-12	78
II-13	70
II-14	83
II-15	76
II-20	63
II-21	77
II-25	77
II-26	58
II-27	71
II-31	65
II-32	79
II-34	83

N.° de ej.	MBI 3A4 [%]
II-37	81
II-42	63
II-43	70
II-44	71
II-46	91
II-48	84
II-49	75
II-50	54
II-53	80
II-54	31
II-55	88
II-56	73
II-57	61
II-58	68
II-59	80
II-62	53
II-63	74
II-66	71
II-67	72
II-68	74
II-69	94
II-70	64
II-71	79
II-73	52
II-74	81
II-75	57
II-76	73
II-78	48
II-81	62
II-82	73
II-85	52
II-86	68
II-87	64
II-88	77
II-89	73
II-91	68
II-94	71
II-95	68
II-96	85
II-97	76
II-98	74
II-99	78
II-103	53

N.° de ej.	MBI 3A4 [%]
II-104	78
II-105	79
II-106	61
II-107	58
II-109	63
II-110	67
II-111	76
II-112	81
II-114	85
II-117	77
II-118	45
II-119	52
II-120	71
II-121	56
II-122	68
II-123	64
II-125	68
II-126	56
II-127	74
II-128	60
II-129	74
II-130	67
II-132	70
II-134	76
II-141	88
II-144	60
II-148	55
II-149	42
II-150	49
II-153	49
II-162	84
II-169	66
II-170	70
II-171	63
II-173	82
II-177	72
II-192	49
II-193	61
II-195	56

Medición de la solubilidad (método de precipitación de solución de DMSO)

Una solución de reserva de 10 mM de DMSO de un compuesto de prueba se

usa para determinar su solubilidad acuosa. La solución de DMSO se diluye con un medio acuoso (amortiguador McIlvaine con pH=4,5 o 6,8) hasta una concentración final de 250 µM. Tras 24 h de agitación a temperatura ambiente, un precipitado potencialmente formado se elimina mediante filtración. La concentración del compuesto de prueba en el filtrado se determina mediante métodos de LC-UV al calibrar la señal hasta la señal de una solución de referencia con la disolución completa del compuesto de prueba en acetonitrilo/agua (1:1) con concentración conocida.

La Tabla 81 muestra los datos obtenidos con el ensayo divulgado para una selección de compuestos **(I)** de acuerdo con la invención.

Tabla 81:

N.° de ej.	**Solubilidad [µg/ml] pH 4,5**	**Solubilidad [µg/ml] pH 6,8**
I-1	>125	101
I-2	>142	>131
I-3	>173	>176
I-4	>148	>140
I-5	>138	>123
I-6	>147	>144
I-7	>139	>133
I-8	>146	116
I-9	>149	>147
I-10	>141	>136
I-11	>141	112
I-12	>152	125
I-13	>148	>150
I-14	41	<1
I-15	1	<1
I-16	>118	82
I-18	>121	91
I-19	48	14
I-20	>157	98
I-21	110	33
I-22	112	104
I-23	106	<1
I-24	68	<1
I-25	>170	44
I-27	67	1
I-28	93	8
I-29	>114	82
I-30	>150	>141
I-31	>128	118
I-32	100	14

N.° de ej.	**Solubilidad [µg/ml] pH 4,5**	**Solubilidad [µg/ml] pH 6,8**
I-33	8	4
I-34	>135	92
I-35	3	<1
I-37	>149	17
I-39	>147	<1
I-41	>137	118
I-42	>141	99
I-43	>346	>306
I-45	>148	>86
I-48	>161	7
I-49	>154	43
I-50	>139	95
I-53	>152	5
I-54	16	<1
I-55	>162	5
I-56	108	97
I-58	>128	94
I-59	>150	15
I-60	>158	>161
II-6	<1	<1
II-7	>141	>134
II-8	>141	>132
II-10	>143	>135
II-11	>150	>141
II-12	>143	>137
II-13	>139	>147
II-14	>151	123
II-15	>144	>130
II-16	>147	>132
II-17	>147	20

N.° de ej.	Solubilidad [µg/ml] pH 4,5	Solubilidad [µg/ml] pH 6,8
II-18	>146	8
II-19	89	<1
II-20	83	33
II-21	80	34
II-23	75	<1
II-24	<1	<1
II-25	124	73
II-26	>194	62
II-27	108	<1
II-28	>133	<1
II-30	>136	>125
II-31	>151	>133
II-32	>121	117
II-34	>146	114
II-36	>146	>140
II-37	>152	>152
II-40	>140	>133
II-41	>138	>130
II-42	119	9
II-43	121	9
II-44	>115	104
II-45	>135	>118
II-46	>150	>150
II-47	>162	>145
II-48	>164	>149
II-49	>141	114
II-50	>144	>135
II-51	>138	>133
II-54	>134	>122
II-55	>172	>161
II-56	>144	>146
II-57	109	101
II-58	>124	2
II-59	>133	>123
II-60	>140	102
II-61	111	41
II-62	>129	<1
II-63	<1	<1
II-64	40	8
II-65	7	<1
II-66	>117	112
II-67	98	41
II-68	79	5
II-69	108	76
II-70	109	94
II-71	>112	82

N.° de ej.	Solubilidad [µg/ml] pH 4,5	Solubilidad [µg/ml] pH 6,8
II-72	>146	89
II-73	>124	88
II-74	57	29
II-75	>122	91
II-76	>122	104
II-77	>143	>134
II-78	41	3
II-79	>154	102
II-81	114	84
II-82	102	72
II-83	<1	<1
II-84	<1	<1
II-85	38	3
II-86	112	60
II-89	2	<1
II-91	118	<1
II-93	97	20
II-94	>126	>122
II-95	>134	>121
II-96	107	2
II-97	40	<1
II-98	83	<1
II-99	115	84
II-100	120	57
II-101	88	2
II-102	24	<1
II-103	53	<1
II-104	3	<1
II-105	3	<1
II-106	107	13
II-107	>162	<1
II-109	117	61
II-110	3	<1
II-111	22	<1
II-112	>139	121
II-113	>173	107
II-114	41	<1
II-117	>183	>147
II-118	32	<1
II-119	<1	<1
II-120	106	<1
II-121	109	69
II-122	122	98
II-123	<1	<1
II-124	>148	108
II-125	<1	<1

N.° de ej.	Solubilidad [µg/ml] pH 4,5	Solubilidad [µg/ml] pH 6,8
II-126	123	104
II-127	>127	39
II-128	>130	42
II-129	>130	15
II-130	<1	<1
II-132	117	100
II-133	3	<1
II-134	116	105
II-135	19	<1
II-140	82	8
II-141	123	83
II-142	86	10
II-143	>123	91
II-144	105	<1
II-148	>146	<1
II-149	>164	<1
II-150	>149	57
II-151	>161	<1
II-152	>132	61
II-153	>135	103
II-154	>144	17
II-155	>153	3
II-156	>142	<1
II-157	>147	<1
II-158	>150	<1
II-159	125	125
II-162	>140	>137
II-163	>137	>133
II-164	>164	>137
II-165	>142	49
II-166	>152	>147
II-167	>153	>142
II-168	>139	>128
II-169	>124	13
II-170	118	24
II-171	>150	>148

N.° de ej.	Solubilidad [µg/ml] pH 4,5	Solubilidad [µg/ml] pH 6,8
II-173	>144	>146
II-174	>149	115
II-175	>158	<1
II-176	>140	<1
II-177	>130	125
II-178	127	110
II-182	>148	86
II-183	113	4
II-184	>158	>147
II-185	>147	8
II-186	>140	22
II-187	>140	119
II-189	>152	103
II-191	73	12
II-192	124	59
II-193	15	<1
II-194	116	31
II-195	131	71
II-196	94	<1
II-197	>173	5
II-198	12	<1
II-199	>163	9
II-200	>163	4
II-201	>128	6
II-202	>166	58
II-203	>159	65
II-204	4	5
II-206	17	2
II-207	>134	<1
II-209	>150	<1
II-210	5	<1
II-211	20	4
II-212	16	<1
II-213	23	2
II-214	>121	>151

Ensayo de Caco-2

El ensayo proporciona información sobre el potencial de un compuesto para pasar la membrana de la célula, en cuanto a la absorción oral, así como también si el compuesto se transporta activamente mediante transportadores de efluencia y/o absorción. Se utilizan mediciones de permeabilidad sobre las monocapas de células Caco-2 confluentes y polarizadas cultivadas en soportes de filtro permeables (Corning,

N.° de catálogo 3391). Se agregó 10 µM de solución de compuesto de prueba en amortiguador de ensayo (128,13 mM de NaCl, 5,36 mM de KCl, 1 mM de $MgSO_4$, 1,8 mM de $CaCl_2$, 4,17 mM de $NaHCO_3$, 1,19 mM de Na_2HPO_4, 0,41 mM de NaH_2PO_4, 15 mM de ácido 2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etansulfónico (HEPES), 20 mM de glucosa, pH 7,4) al compartimiento del donante de la cámara celular que contiene una monocapa de células Caco-2 entre el compartimiento del donante y del receptor. Los compartimientos del donante y del receptor contienen 0,25 % de albúmina de suero bovino (BSA) en amortiguador de ensayo. La difusión pasiva y/o el transporte activo de los compuestos a lo largo de la monocapa se mide tanto en dirección apical a basolateral (a-b) como basolateral a apical (b-a). La permeabilidad a-b (PappAB) representa la absorción del fármaco desde el intestino hacia la sangre y la permeabilidad b-a (PappBA), la secreción del fármaco desde la sangre hacia el intestino a través de la permeabilidad pasiva y los mecanismos de transporte activo mediados por los transportadores de efluencia y absorción que se expresan en las células Caco-2. Tras una preincubación de 25-30 min a 37 °C, en puntos de tiempo predefinidos (0, 30, 60 y 90 min), las muestras se tomaron del compartimiento del receptor y del donante, respectivamente. Las concentraciones de los compuestos de prueba en muestras se midieron mediante HPLC/MS/MS; las muestras del compartimiento del donante se diluyeron a 1:50 (v:v) con amortiguador de ensayo, las muestras del compartimiento del receptor se midieron sin dilución.

Las permeabilidades aparentes en las direcciones a-b (PappAB) y b-a (PappBA) se calculan de acuerdo con la Fórmula:

$$Papp\ [cm/s] = \frac{1}{A \cdot C_{don}} \bullet \frac{Vrec\ \cdot \Delta Crec}{\Delta t}$$

Vrec [ml]: volumen del amortiguador en el compartimiento del receptor

Cdon [µmol/ml] : concentración del compuesto de prueba en el compartimiento del donante en el t = 0

∆Crec: diferencia entre concentraciones de compuesto de prueba en el compartimiento del receptor al inicio y al final del tiempo de incubación

∆t: Tiempo de incubación

Vrec · ∆Crec / ∆t [µmol/min]: Cantidad de compuesto transferido al compartimiento del receptor por tiempo

A [cm²]: superficie de filtro

Las relaciones de efluencia (ER) de Caco-2 se calculan como la relación de PappBA/PappAB.

La Tabla 82 muestra los datos obtenidos con el ensayo divulgado para una selección de compuestos **(I)** de acuerdo con la invención.

Tabla 82:

N.° de ej.	Caco ER	Caco PappAB (x 10^{-6} cm/seg)
I-2	17,5	1,2
I-3	20,8	1,2
I-4		<4,8
I-5	29,0	1,1
I-6	15,0	2,9
I-10		<2,1
I-11		<4,1
I-12	70,2	0,5
I-13	49,8	0,4
I-14	0,8	
I-18	1,2	17,0
I-20	4,9	4,3
I-21	6,8	5,1
I-22	1,9	18,0
I-23	1,5	9,2
I-26	10,7	3,0
I-27	1,1	
I-30	18,5	2,0
I-31	13,9	2,3
I-34	9,2	3,6
I-37	2,0	12,0
I-39	0,6	
I-43	6,7	2,6
I-45	3,1	11,0
I-49	2,9	10,0
I-50	1,7	
I-56	10,4	
I-58	3,4	14,0
II-6	3,8	
II-7	21,5	1,3
II-8	12,7	1,1
II-10	68,0	0,3
II-12	12,1	
II-13	21,4	1,4
II-14	32,3	1,0
II-15	5,3	
II-16	33,3	0,5
II-20	3,3	11,1
II-21	6,6	3,5
II-25	22,7	1,1
II-26	5,8	11,0
II-27	0,7	11,0

N.° de ej.	Caco ER	Caco PappAB (x 10^{-6} cm/seg)
II-31		<0,1
II-32	76,6	0,3
II-33	52,3	0,4
II-34	37,8	0,4
II-35		<0,5
II-37	121,1	0,2
II-38	104,5	0,2
II-40	39,7	0,8
II-42	2,0	
II-43	1,2	10,0
II-44	1,5	15,0
II-46	28,8	0,8
II-48	32,2	0,6
II-49	10,8	4,7
II-50	111,1	0,3
II-53	22,0	1,5
II-54		<1,1
II-55	5,4	3,5
II-56	2,3	7,5
II-57	43,3	0,7
II-58	1,2	13,0
II-59	37,2	0,9
II-62	0,3	19,0
II-66		<2,9
II-68	1,2	5,8
II-69	5,4	4,1
II-70	1,4	17,0
II-71	63,3	0,5
II-75	5,0	5,0
II-76	3,7	6,5
II-81	23,0	2,0
II-82	9,2	2,5
II-85	1,2	
II-86	0,8	12,0
II-87		<1,7
II-88	1,8	12,0
II-89		<10,0
II-91	1,6	9,0
II-94	2,1	13,0
II-95	2,2	12,0
II-96	7,3	6,5
II-97		<9,7
II-98	1,5	
II-99	23,6	1,1
II-101	7,0	2,0
II-104	4,2	
II-105	1,1	<10,0
II-106	1,1	15,0
II-107	2,4	10,0
II-109	7,4	3,5
II-110	0,5	
II-111	1,5	
II-112	5,6	5,9
II-113	30,9	1,1
II-114	0,9	
II-117	20,7	1,4
II-118	0,7	
II-119	1,1	1,0
II-120	1,5	8,0
II-121	3,7	6,3
II-122	3,2	7,9
II-123	4,6	
II-124	33,7	1,0
II-125	1,3	
II-126	11,0	2,0
II-127	4,1	5,9
II-129	5,2	4,2
II-130	1,4	
II-131	0,9	
II-132	4,9	6,8
II-134	8,0	4,0
II-141	7,9	
II-143	7,3	4,5
II-144	0,7	15,0
II-148	3,3	12,0
II-149	1,2	
II-150	11,6	2,5
II-151	2,0	
II-152	16,8	3,1
II-153	30,0	1,2
II-155	2,9	
II-156	1,8	
II-157	0,7	
II-158	0,4	
II-161	47,6	0,4
II-162	57,6	0,3

II-164	138,5	0,1
II-165	2,5	
II-167	82,1	0,3
II-168	39,5	1,0
II-169	9,6	
II-170	7,0	3,3
II-171	8,2	3,0
II-173	19,9	8,7
II-174	5,8	
II-175	0,6	

II-177	51,9	0,5
II-182	5,5	7,1
II-184	2,3	
II-186	0,8	21,0
II-187	4,6	5,4
II-189	5,8	7,9
II-191	2,5	
II-192	2,5	10,0
II-193	8,1	3,7
II-194	2,6	11,0

II-195	4,5	6,2
II-201	1,8	18,0
II-202	3,6	4,4
II-206	16,8	
II-208	1,8	
II-209	0,8	
II-210	2,6	
II-211	2,2	
II-212	2,9	
II-213	2,6	

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran la presente invención sin restringir su alcance:

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas

A) Comprimidos por comprimido

sustancia activa de acuerdo con la Fórmula **(I)**	100 mg
lactosa	140 mg
almidón de maíz	240 mg
polivinilpirrolidona	15 mg
estearato de magnesio	5 mg
	======
	500 mg

La sustancia activa finamente molida, la lactosa y parte del almidón de maíz se mezclan. La mezcla se criba, luego, se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. Los gránulos, el almidón de maíz restante y el estearato de magnesio se criban y se mezclan. La mezcla se comprime para producir comprimidos de una forma y un tamaño adecuados.

B) Comprimidos por comprimido

sustancia activa de acuerdo con la Fórmula **(I)**	80 mg
lactosa	55 mg
almidón de maíz	190 mg
celulosa microcristalina	35 mg
polivinilpirrolidona	15 mg
almidón carboximetil de sodio	23 mg
estearato de magnesio	2 mg
	======
	400 mg

La sustancia activa finamente molida, parte del almidón de maíz, la lactosa, la celulosa microcristalina y la polivinilpirrolidona se mezclan, la mezcla se criba y se manipula con el almidón de maíz restante y agua para formar un granulado que se seca y se criba. El almidón carboximetil de sodio y el estearato de magnesio se agregan y se mezclan, y la mezcla se comprime para formar comprimidos de un tamaño adecuado.

C) Comprimidos

	por comprimido
sustancia activa de acuerdo con la Fórmula **(I)**	25 mg
lactosa	50 mg
celulosa microcristalina	24 mg
estearato de magnesio	1 mg
	======
	100 mg

La sustancia activa, la lactosa y la celulosa se mezclan. La mezcla se criba, luego, se humedece con agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca o se granula en seco o se realiza la mezcla final directamente con el estearato de magnesio y se comprime para obtener comprimidos de una forma y un tamaño adecuados. Al granular en húmedo, se agregan lactosa o celulosa adicional y estearato de magnesio y la mezcla se comprime para producir comprimidos de una forma y un tamaño adecuados.

D) Solución de ampolla

sustancia activa de acuerdo con la Fórmula **(I)**	50 mg
cloruro de sodio	50 mg
agua para inyección	5 ml

La sustancia activa se disuelve en agua en su propio pH u, opcionalmente, a pH de 5,5 a 6,5 y se agrega cloruro de sodio para hacerla isotónica. La solución obtenida se filtra libre de pirógenos y el filtrado se transfiere en condiciones asépticas en ampollas que se esterilizan luego y se sellan por fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de la sustancia activa.