

## INHIBIDORES DE LA RAS

### Referencia cruzada a solicitud relacionada

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud estadounidense n.º 63/298,098, presentada el 10 de enero de 2022, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

### Antecedentes

La gran mayoría de los fármacos de moléculas pequeñas actúan uniéndose a un bolsillo funcionalmente importante de una proteína diana, modulando así la actividad de dicha proteína.

Por ejemplo, los fármacos para reducir el colesterol conocidos como estatinas se unen al sitio activo de la enzima HMG-CoA reductasa, impidiendo así que la enzima se acople a sus sustratos.

El hecho de que se conozcan muchos pares de interacción entre fármacos y dianas puede haber inducido a algunos a creer que se podría descubrir un modulador de molécula pequeña para la mayoría de las proteínas, si no para todas, siempre que se disponga de una cantidad razonable de

tiempo, esfuerzo y recursos. Esto está muy lejos de ser así. Según las estimaciones actuales, sólo un 10 % de todas las proteínas humanas son susceptibles de ser tratadas con pequeñas moléculas. Bojadzic y Buchwald, Curr Top Med Chem 18: 674–699 (2019). El otro 90 % se considera actualmente refractario o intratable hacia el mencionado descubrimiento de fármacos de moléculas pequeñas. Dichas dianas se denominan comúnmente “undruggable”. Estas dianas no tratables incluyen una vasta y en gran medida inexplorada reserva de proteínas humanas de importancia médica. Por lo tanto, existe un gran interés en descubrir nuevas modalidades moleculares capaces de modular la función de dichas dianas no tratables.

Está bien establecido en la literatura que las proteínas Ras (K-Ras, H-Ras, y N-Ras) desempeñan un papel esencial en varios cánceres humanos y, por lo tanto, son objetivos apropiados para la terapia contra el cáncer. De hecho, las mutaciones en las proteínas Ras representan aproximadamente el 30 % de todos los cánceres humanos en los Estados Unidos, muchos de los cuales son mortales. La desregulación de las proteínas Ras por mutaciones activadoras, sobreexpresión o activación ascendente es común en los tumores humanos, y las mutaciones activadoras de Ras se encuentran frecuentemente en el cáncer humano. Por ejemplo,

las mutaciones activadoras en el codón 12 de las proteínas Ras funcionan inhibiendo tanto las tasas de hidrólisis intrínseca y dependiente de la proteína activadora de la GTPasa (GAP) de GTP, lo que desvía significativamente la población de proteínas mutantes Ras hacia el estado “on” (unido a GTP) (Ras(ON)), lo que conduce a la señalización oncogénica MAPK. En particular, Ras muestra una afinidad picomolar por GTP, lo que permite que Ras se active incluso en presencia de bajas concentraciones de este nucleótido. Las mutaciones en los codones 13 (por ejemplo, G13C) y 61 (por ejemplo, Q61K) de Ras también son responsables de la actividad oncogénica en algunos

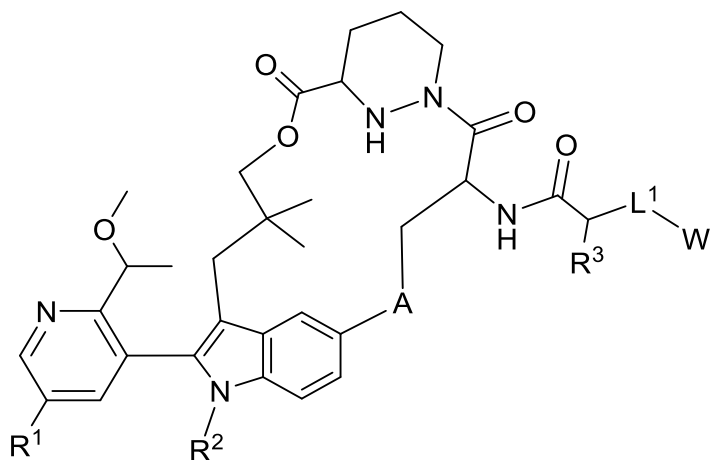
cánceres.

A pesar de los amplios esfuerzos de descubrimiento de fármacos contra Ras durante las últimas décadas, solo se han aprobado dos agentes dirigidos al mutante de K-Ras G12C en los Estados Unidos (sotorasib y adagrasib). Se necesitan más esfuerzos para descubrir otros medicamentos contra los cánceres provocados por las distintas mutaciones de Ras.

### Compendio

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

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



Fórmula I

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

L<sup>1</sup> está ausente o es un enlazador;

W es un grupo reticulante que comprende una vinilcetona, vinilsulfona, una inona o una

alquilsulfona;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroalquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; y

5 R<sup>3</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido o un heteroalquilo C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Tabla 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente

10 farmacéuticamente aceptable.

También se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

15 Se proporciona además un método de inhibición de una proteína Ras en una célula, en donde el método comprende el contacto de la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

25 *Definiciones y términos químicos*

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

35 Tal como se utiliza aquí, el término “aproximadamente” se usa para indicar que un valor incluye la desviación estándar de error para el dispositivo o método que se emplea para determinar el valor. En determinadas modalidades, el término “aproximadamente” se refiere a un intervalo de valores

que caen dentro del 25 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, o menos en cualquier dirección (mayor que o menor que) de un valor establecido, a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto (por ejemplo, cuando dicho número excedería el 100 % de un valor posible).

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

Un “compuesto de la presente invención” y términos similares como se utilizan en el presente documento, ya sea explícitamente señalado o no, se refiere a los inhibidores de Ras descritos en el presente documento, incluidos los compuestos de la fórmula I y subfórmula de estos, por ejemplo, un compuesto de la Tabla 1, así como sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables), solvatos, hidratos, estereoisómeros (incluidos atropisómeros) y tautómeros de estos. El término “tipo salvaje” se refiere a una entidad que tiene una estructura o actividad tal como se encuentra en la naturaleza en un estado o contexto “normal” (en contraste con el mutante, enfermo, alterado, etc.). Los expertos en la técnica comprenderán que los genes y polipéptidos de tipo salvaje existen a menudo en múltiples formas diferentes (por ejemplo, alelos).

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

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

En algunas modalidades, uno o más compuestos descritos en el presente documento pueden

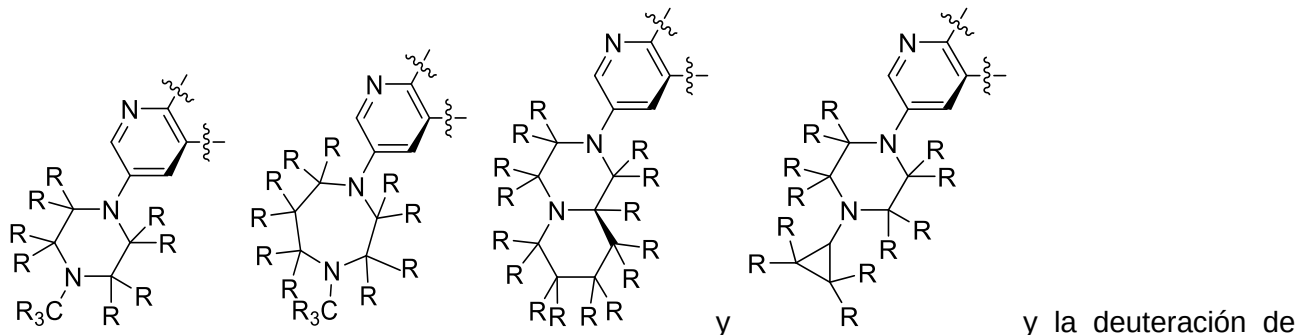
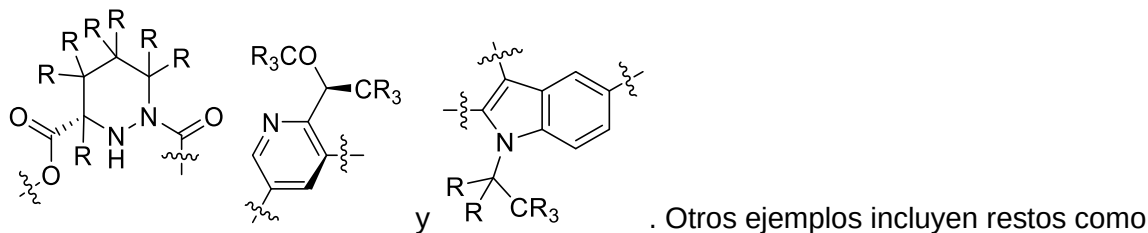


existir en diferentes formas tautoméricas. Como se desprende del contexto, a menos que se excluya explícitamente, las referencias a dichos compuestos abarcan todas esas formas tautoméricas. En algunas modalidades, las formas tautoméricas resultan de la permuta de un enlace simple con un enlace doble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

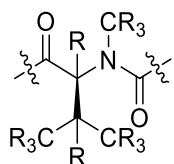
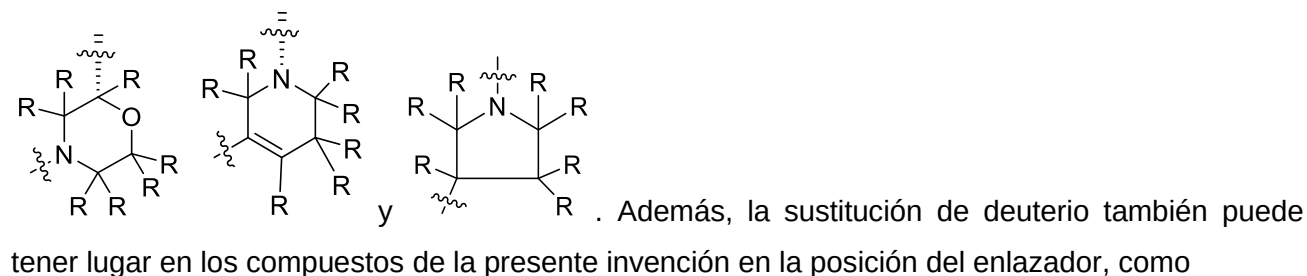
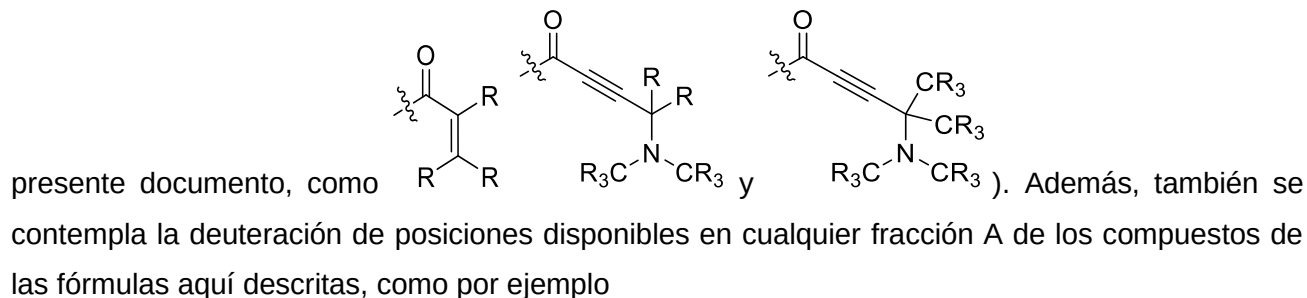
A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también incluyen compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Los isótopos ejemplares que pueden incorporarse a los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ . Los compuestos marcados isotópicamente (por ejemplo, los marcados con  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ ) pueden ser útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos o sustratos. Los isótopos tritados (es decir,  $^3\text{H}$ ) y de carbono 14 (es decir,  $^{14}\text{C}$ ) pueden ser útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, como el deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ), puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, un aumento de la vida media in vivo o una reducción de los requisitos de dosificación). En algunas modalidades, uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ , o uno o más átomos de carbono se sustituyen por carbono enriquecido con  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ . Los isótopos emisores de positrones como el  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ , y  $^{18}\text{F}$  son útiles para los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Las preparaciones de compuestos marcados isotópicamente son conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los divulgados para los compuestos de la presente invención descritos en el presente documento, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

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

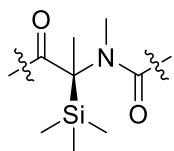
incluyen



restos similares de tipo  $\text{R}^1$ , en donde la definición de  $\text{R}^1$  se encuentra en el presente documento (por ejemplo, en los compuestos de la fórmula I, Ia, II-5, II-5a, II-6, II-6a, II-6b y II-6c). También se contempla la deuteración de restos dentro del sustituyente W en los compuestos de la presente invención, en donde W se define en el presente documento (véanse, por ejemplo, las fórmulas genéricas I y II y sus subfórmulas, así como los ejemplos específicos de W descritos en el



En otra modalidad, también se contempla la sustitución por sililación, como en el enlazador, de la siguiente manera:



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

En varios lugares de la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de los compuestos de la presente divulgación se divulgan en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la presente divulgación incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de dichos grupos e intervalos. Por ejemplo, el término “alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>” pretende específicamente divulgar individualmente el metilo, el etilo, el alquilo C<sub>3</sub>, el alquilo C<sub>4</sub>, el alquilo C<sub>5</sub> y el alquilo C<sub>6</sub>. Además, cuando un compuesto incluye una pluralidad de posiciones en las que los sustituyentes se divulgan en grupos o en rangos, a menos que se indique lo contrario, la presente divulgación pretende abarcar compuestos individuales y grupos de compuestos (por ejemplo, géneros y subgéneros) que contienen todas y cada una de las subcombinaciones individuales de miembros en cada posición.

El término “X opcionalmente sustituido” (por ejemplo, “alquilo opcionalmente sustituido”) pretende ser equivalente a “X, donde X está opcionalmente sustituido” (por ejemplo, “alquilo, donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido”). No se pretende significar que la característica “X” (por ejemplo, alquilo) per se sea opcional. Como se describe en el presente documento, ciertos compuestos de interés pueden contener una o más moléculas “opcionalmente sustituidas”. En general, el término “sustituido”, ya sea precedido por el término “opcionalmente” o no, significa que uno o más hidrógenos de la fracción designada se sustituyen por un sustituyente adecuado, por ejemplo, cualquiera de los sustituyentes o grupos descritos en el presente documento. A menos que se indique lo contrario, un grupo “opcionalmente sustituido” puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede ser sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Por ejemplo, en el término “alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido–heteroarilo C<sub>2</sub>–C<sub>9</sub>”, la porción de alquilo, la porción de heteroarilo, o ambas, pueden estar opcionalmente sustituidas. Las combinaciones de sustituyentes previstas en la presente divulgación son preferentemente aquellas que dan lugar a la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término “estable”, tal como se utiliza

en el presente documento, se refiere a los compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección y, en ciertas modalidades, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines divulgados en el presente documento.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo

- 5 “opcionalmente sustituido” pueden ser, de modo independiente, deuterio; halógeno;  $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ ;  $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ;  $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}Ph$ , que puede estar sustituido con  $R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$  que puede estar sustituido con  $R^\circ$ ;  $-CH=CHPh$ , que puede estar sustituido con  $R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ piridilo, which may be substituted con  $R^\circ$ ; heterocicloalquilo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros (por ejemplo
- 10 piridilo); cicloalquilo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo);  $-NO_2$ ;  $-CN$ ;  $-N_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ ;  $-C(S)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)-N(R^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)-N(R^\circ)-S(O)_2R^\circ$ ;  $-C(NCN)NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ ;  $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ;  $-SC(S)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ ;  $-C(S)NR^\circ_2$ ;  $-C(S)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ ;  $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ;  $-C(O)C(O)R^\circ$ ;  $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ;  $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ ;  $-S(O)_2NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ;  $-N(OR^\circ)R^\circ$ ;  $-C(NOR^\circ)NR^\circ_2$ ;  $-C(NH)NR^\circ_2$ ;  $-P(O)_2R^\circ$ ;  $-P(O)R^\circ_2$ ;  $-P(O)(OR^\circ)_2$ ;  $-OP(O)R^\circ_2$ ;  $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ;  $-OP(O)(OR^\circ)R^\circ$ ,  $-SiR^\circ_3$ ;  $-(alquilen\ C_1-C_4\ lineal\ o\ ramificado)O-N(R^\circ)_2$ ; o  $-(alquilen\ C_1-C_4\ lineal\ o\ ramificado)C(O)O-N(R^\circ)_2$ , en donde cada  $R^\circ$  puede estar sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno,  $-alifático\ C_1-C_6$ ,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ ,  $-CH_2-(anillo\ heteroarilo\ de\ 5\ a\ 6\ miembros)$  o a de anillo arilo o saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 6 miembros con 0-4 heteroátomos seleccionados de modo independiente de nitrógeno, oxígeno o
- 25 azufre, o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de  $R^\circ$ , tomadas junto con su(s) átomo(s) intermedio(s), forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 12 miembros con 0-4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede estar sustituido como se define a continuación.

- 30 Los sustituyentes monovalentes adecuados en  $R^\circ$  (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de  $R^\circ$  junto con sus átomos intervinientes), pueden ser, de modo independiente, halógeno,  $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ ,  $-(haloR^\bullet)$ ,  $-(CH_2)_{0-2}OH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$ ;  $-O(haloR^\bullet)$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}SH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SiR^\bullet_3$ ,  $-OSiR^\bullet_3$ ,  $-C(O)SR^\bullet$ ,  $-(alquilen\ C_1-C_4\ lineal\ o\ ramificado)C(O)OR^\bullet$  o  $-SSR^\bullet$  en donde cada  $R^\bullet$  no está sustituido o, cuando va precedido
- 35

de “halo”, está sustituido únicamente con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente entre C<sub>1-4</sub> alifáticos, CH<sub>2</sub>Ph, O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen =O y =S.

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo “opcionalmente sustituido” incluyen los siguientes: =O, =S, =NNR<sup>+</sup><sub>2</sub>, =NNHC(O)R<sup>+</sup>, =NNHC(O)OR<sup>+</sup>, =NNHS(O)<sub>2</sub>R<sup>+</sup>, =NR<sup>+</sup>, =NOR<sup>+</sup>, -O(C(R<sup>+</sup><sub>2</sub>))<sub>2-3</sub>O- o -S(C(R<sup>+</sup><sub>2</sub>))<sub>2-3</sub>S-, en donde cada ocurrencia independiente de R<sup>+</sup> se selecciona de hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alifático que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que se unen a los carbonos sustituibles vecinales de un grupo “opcionalmente sustituido” incluyen: -O(CR<sup>+</sup><sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>O-, en donde cada ocurrencia independiente de R<sup>+</sup> se selecciona de hidrógeno, alifático C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arílico de 5-6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R° incluyen halógeno, -R°, -(haloR°), -OH, -OR°, -O(haloR°), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR°, -NH<sub>2</sub>, -NHR°, -NR°<sub>2</sub> o -NO<sub>2</sub>, en donde cada R° cada no está sustituido o cuando está precedido por “halo” está sustituido sólo con uno o más halógenos, y es independientemente C<sub>1-4</sub> alifático, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arílico de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo “opcionalmente sustituido” incluyen -R<sup>+</sup>, -NR<sup>+</sup><sub>2</sub>, -C(O)R<sup>+</sup>, -C(O)OR<sup>+</sup>, -C(O)C(O)R<sup>+</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>+</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>+</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>+</sup><sub>2</sub>, -C(S)NR<sup>+</sup><sub>2</sub>, -C(NH)NR<sup>+</sup><sub>2</sub> o -N(R<sup>+</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>+</sup>; en donde cada R<sup>+</sup> es independientemente hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alifático que puede estar sustituido como se define a continuación, -OPh no sustituido, o un anillo de 3 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0 a 4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de R<sup>+</sup>, tomadas junto con su(s) átomo(s) intermedio(s) forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 12 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en un grupo alifático de R<sup>+</sup> son independientemente halógeno, -R°, -(haloR°), -OH, -OR°, -O(haloR°), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR°, -NH<sub>2</sub>, -NHR°, -NR°<sub>2</sub> o -NO<sub>2</sub>, en

donde cada R• cada R no está sustituido o cuando está precedido por “halo” está sustituido sólo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph o un anillo de 5 6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o aro que tiene 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes divalentes  
5 adecuados en un átomo de carbono saturado de R<sup>+</sup> incluyen =O y =S.

El término “acetilo,” como se usa en el presente documento, se refiere al grupo -C(O)CH<sub>3</sub>.

El término “alcoxi,” como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -O-alquilo C<sub>1-20</sub>, en donde el grupo alcoxi está unido al resto del compuesto a través de un átomo de oxígeno.

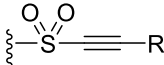
10 El término “alquilo”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente saturado, recto o ramificado, que contiene de 1 a 20 (por ejemplo, de 1 a 10 o de 1 a 6) carbonos. En algunas modalidades, un grupo alquilo no está ramificado (es decir, es lineal); en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

El término “alquileo”, tal y como se utiliza en el presente documento, representa un grupo hidrocarburo divalente saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno, y se ejemplifica con metileno, etileno, isopropileno y similares. El término “alquileo C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>” representa grupos alquileos que  
20 tienen entre x e y carbonos. Valores ejemplares para x son 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y valores ejemplares para y son 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 (por ejemplo, alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> o C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>). En algunas modalidades, el alquileo puede estar además sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se define en el presente documento.

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

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

El término “alquilsulfona”, tal como se utiliza en el presente documento, representa un grupo que

comprende la estructura , en donde R es cualquier sustituyente químicamente factible descrito en el presente documento.

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

- 5 El término “aminoalquilo”, tal como se utiliza en el presente documento, representa un resto de alquilo sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más restos de amino.

El término “aminoácido”, tal y como se describe en el presente documento, se refiere a una molécula que tiene una cadena lateral, un grupo amino y un grupo ácido (por ejemplo,  $-CO_2H$  o  $-SO_3H$ ), en donde el aminoácido está unido al grupo molecular padre por la cadena lateral, el grupo amino o el grupo ácido (por ejemplo, la cadena lateral). Tal como se utiliza en el presente documento, el término “aminoácido”, en su sentido más amplio, se refiere a cualquier compuesto o sustancia que pueda incorporarse a una cadena polipeptídica, por ejemplo, mediante la formación de uno o más enlaces peptídicos. En algunas modalidades, un aminoácido tiene la estructura general  $H_2N-C(H)(R)-COOH$ . En algunas modalidades, un aminoácido es un aminoácido natural.

- 15 En algunas modalidades, un aminoácido es un aminoácido sintético; en algunas modalidades, un aminoácido es un aminoácido D; en algunas modalidades, un aminoácido es un aminoácido L. “Aminoácido estándar” se refiere a cualquiera de los veinte aminoácidos L estándar que se encuentran comúnmente en los péptidos de origen natural. Los aminoácidos ejemplares incluyen la alanina, la arginina, la asparagina, el ácido aspártico, la cisteína, el ácido glutámico, la glutamina, la glicina, la histidina, la hidroxilnorvalina opcionalmente sustituida, la isoleucina, la leucina, la lisina, la metionina, la norvalina, la ornitina, la fenilalanina, la prolina, la pirrolisina, la selenocisteína, la serina, la taurina, la treonina, el triptófano, la tirosina y la valina.

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

- 30 El término “ $C_0$ ”, tal como se utiliza en el presente documento, representa un enlace. Por ejemplo, parte del término  $-N(C(O)-(alquilen\ C_0-C_5-H))$  incluye  $N(C(O)-(alquilen\ C_0-H))$ , que también está representado por  $-N(C(O)-H)-$ .

Los términos “carbocíclico” y “carbociclilo”, tal y como se utilizan en el presente documento, se refieren a una estructura de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, monovalente y opcionalmente sustituido  $C_3-C_{12}$ , que puede ser puenteado, fusionado o espirocíclico, en donde todos los anillos

están formados por átomos de carbono y al menos un anillo es no aromático. Las estructuras carbocíclicas incluyen grupos cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo. Ejemplos de grupos carbocíclicos son el ciclohexilo, el ciclohexenilo, el cicloocinilo, el 1,2-dihidronaftilo, el 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, el fluorenilo, el indenilo, el indanilo, el decalinilo y similares. Un anillo carbocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo del anillo que dé lugar a una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido, a menos que se especifique lo contrario.

El término “carbonilo”, tal como se utiliza en el presente documento, representa un grupo C(O), que también puede representarse como C=O.

El término “carboxilo”, tal como se utiliza en el presente documento, significa CO<sub>2</sub>H, (C=O)(OH), COOH, o C(O)OH o sus homólogos no protonados.

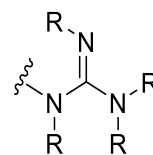
El término “ciano”, tal como se utiliza en el presente documento, representa un grupo –CN.

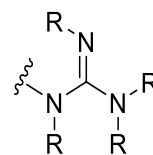
El término “cicloalquilo”, tal como se utiliza en el presente documento, representa un grupo hidrocarburo cíclico saturado monovalente, que puede estar unido, fusionado o espirocíclico y que tiene de tres a ocho carbonos en el anillo, a menos que se especifique lo contrario, y se ejemplifica con ciclopropilo,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

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

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

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



El término “guanidinilo” se refiere a un grupo que tiene la estructura: , en donde cada R es, de modo independiente, cualquier sustituyente químicamente factible descrito en el presente documento.

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



guanidinilo.

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

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

El término “halógeno”, tal como se utiliza en el presente documento, representa un halógeno seleccionado entre bromo, cloro, yodo o flúor.

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

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

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

ejemplo, un grupo quinuclidinilo. El término “heterocicloalquilo” incluye grupos bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores se fusiona con uno o más anillos aromáticos, carbocíclicos, heteroaromáticos o heterocíclicos, por ejemplo, un anillo arílico, un anillo de ciclohexano, un anillo de ciclohexeno, un anillo de ciclopentano, un anillo de ciclopenteno, un anillo de piridina o un anillo de pirrolidina. Ejemplos de grupos heterocicloalquilos son el pirrolidinilo, el piperidinilo, el 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, el decahidroquinolinilo, la dihidropirropiridina y el decahidronaptiridinilo. Un anillo de heterocicloalquilo puede unirse a su grupo colgante en cualquier átomo del anillo que dé lugar a una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido, a menos que se especifique lo contrario.

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

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

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

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “enlazador” se refiere a una fracción orgánica divalente que conecta una primera fracción (por ejemplo, una fracción macrocíclica) con una segunda fracción (por ejemplo, un grupo de reticulación). En algunas modalidades, el enlazador da lugar a un compuesto capaz de alcanzar una IC<sub>50</sub> de 2  $\mu$ M o menos en el protocolo de ensayo de disrupción de Ras–RAF proporcionado en los Ejemplos siguientes, y proporcionado aquí:

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

- 5 En un tampón de ensayo que contiene 25 mM de HEPES pH 7,3, 0,002 % de Tween20, 0,1 % de BSA, 100 mM de NaCl y 5 mM de MgCl<sub>2</sub>, se combinan la ciclofilina A sin etiqueta, His6-K-Ras-GMPPNP (u otra variante de Ras) y GST-BRAF<sup>RBD</sup> en una placa de ensayo de 384 pocillos a concentraciones finales de 25 μM, 12,5 nM y 50 nM, respectivamente. El compuesto se presenta en los pocillos de la placa como una serie de dilución triple de 10 puntos que comienza con una
- 10 concentración final de 30 μM. Después de la incubación a 25 °C durante 3 horas, se añade una mezcla de Anti-His Eu-W1024 y anti-GST aloficocianina a los pocillos de la muestra de ensayo a concentraciones finales de 10 nM y 50 nM, respectivamente, y la reacción se incuba durante 1,5 horas adicionales. La señal TR-FRET se lee en un lector de microplacas (Ex 320 nm, Em 665/615 nm). Los compuestos que facilitan la interrupción de un complejo Ras:RAF se identifican como
- 15 aquellos que provocan una disminución de la relación TR-FRET en relación con los pocillos de control de DMSO.

Este ensayo también se puede usar para evaluar la selectividad. En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención es selectivo para uno o más mutantes de Ras particulares (por ejemplo, K-Ras G13C) por sobre otros mutantes de Ras (por ejemplo, K-Ras G12C) o de tipo

20 salvaje en comparación con lo conocido en la técnica.

En algunas modalidades, el enlazador comprende 20 o menos átomos lineales. En algunas modalidades, el enlazador comprende 15 o menos átomos lineales. En algunas modalidades, el enlazador comprende 10 o menos átomos lineales. En algunas modalidades, el enlazador tiene un peso molecular inferior a 500 g/mol. En algunas modalidades, el enlazador tiene un peso molecular

25 inferior a 400 g/mol. En algunas modalidades, el enlazador tiene un peso molecular inferior a 300 g/mol. En algunas modalidades, el enlazador tiene un peso molecular inferior a 200 g/mol. En algunas modalidades, el enlazador tiene un peso molecular inferior a 100 g/mol. En algunas modalidades, el enlazador tiene un peso molecular inferior a 50 g/mol.

Tal como se utiliza en el presente documento, un “resto orgánico monovalente” es inferior a 500

30 kDa. En algunas modalidades, un “resto orgánico monovalente” es inferior a 400 kDa. En algunas modalidades, un “resto orgánico monovalente” es inferior a 300 kDa. En algunas modalidades, un “resto orgánico monovalente” es inferior a 200 kDa. En algunas modalidades, un “resto orgánico monovalente” es inferior a 100 kDa. En algunas modalidades, un “resto orgánico monovalente” es inferior a 50 kDa. En algunas modalidades, un “resto orgánico monovalente” es inferior a 25 kDa.

35 En algunas modalidades, un “resto orgánico monovalente” es inferior a 20 kDa. En algunas modalidades, un “resto orgánico monovalente” es inferior a 15 kDa. En algunas modalidades, un

“resto orgánico monovalente” es inferior a 10 kDa. En algunas modalidades, un “resto orgánico monovalente” es inferior a 1 kDa. En algunas modalidades, un “resto orgánico monovalente” es inferior a 500 g/mol. En algunas modalidades, un “resto orgánico monovalente” oscila entre 500 g/mol y 500 kDa.

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

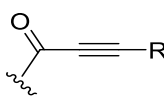
El término “sulfonilo”, tal como se utiliza en el presente documento, representa un grupo  $\text{S(O)}_2$ .

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

- 15 El término “vinil cetona”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo que comprende un grupo carbonilo directamente conectado a un doble enlace carbono-carbono.

El término “vinilsulfona”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo que comprende un grupo sulfonilo conectado directamente a un doble enlace carbono-carbono.

El término “inona”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo que

- 20 comprende la estructura , en donde R es cualquier sustituyente químicamente factible descrito en el presente documento.

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

un isótopo diferente al presente en una preparación de referencia puede considerarse una forma diferente.

### **Breve descripción de los dibujos**

La FIG. 1A demuestra la modificación covalente selectiva de KRAS<sup>G13C</sup> con un compuesto de la presente invención, el Compuesto A.

La FIG. 1B demuestra la modificación covalente selectiva de KRAS<sup>G13C</sup> con un compuesto de la presente invención, el Compuesto B. El Compuesto X es un inhibidor de KRAS<sup>G12C</sup> del documento WO 2021/091982, A647.

La FIG. 2 demuestra la inhibición in vivo PK/PD con dosis únicas de KRAS<sup>G13C</sup> (modelo NSCLC CDX KRAS<sup>G13C/WT</sup>) usando el Compuesto A, un compuesto de la presente invención.

La FIG. 3 demuestra la regresión tumoral en un modelo NSCLC CDX KRAS<sup>G13C/WT</sup> usando el Compuesto A, un compuesto de la presente invención.

La FIG. 4 demuestra la regresión tumoral en un modelo NSCLC PDX KRAS<sup>G13C/WT</sup> usando el Compuesto A, un compuesto de la presente invención.

### **Descripción detallada**

#### **Compuestos**

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

Sin estar limitados por la teoría, los inventores postulan que las interacciones tanto covalentes como no covalentes de un compuesto de la presente invención con Ras y la proteína chaperona (por ejemplo, la ciclofilina A) pueden contribuir a la inhibición de la actividad de Ras. En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención forma un aducto covalente con una cadena lateral de una proteína Ras (por ejemplo, una cadena lateral de sulfhidrilo de la cisteína en la posición 12 o 13 de una proteína Ras mutante). También pueden formarse aductos covalentes con otras cadenas laterales de Ras. Además, o alternativamente, pueden entrar en juego interacciones no covalentes: por ejemplo, las interacciones de van der Waals, hidrofóbicas, hidrofílicas y de

enlace de hidrógeno, y sus combinaciones, pueden contribuir a la capacidad de los compuestos de la presente invención para formar complejos y actuar como inhibidores de Ras. En consecuencia, una variedad de proteínas Ras pueden ser inhibidas por compuestos de la presente invención (por ejemplo, K-Ras, N-Ras, H-Ras, y mutantes de estas en las posiciones 12, 13 y 61, como G12C, G12D, G12V, G12S, G13C, G13D, y Q61L, y otros descritos en el presente documento).

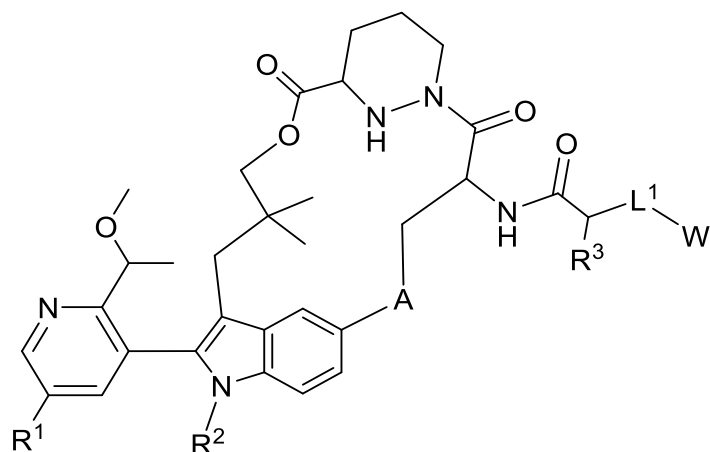
Los métodos para determinar la formación de aductos covalentes son conocidos en la técnica. Un método para determinar la formación de aductos covalentes es realizar un ensayo de "reticulación", como en estas condiciones.

*Nota – el siguiente protocolo describe un procedimiento para controlar la reticulación de K-Ras G12C (GMP-PNP) con un compuesto de la invención. Este protocolo también puede ejecutarse sustituyendo otras proteínas Ras o nucleótidos, tal como G13C.*

El objetivo de este ensayo bioquímico es medir la capacidad de los compuestos de ensayo para marcar covalentemente las isoformas de K-Ras cargadas de nucleótidos. En un tampón de ensayo que contenga 12,5 mM de HEPES, pH 7,4, 75 mM de NaCl, 1 mM de MgCl<sub>2</sub>, 1 mM de BME, 5 μM de ciclofilina A y 2 μM de compuesto de ensayo, se diluye 10 veces una reserva de 5 μM de K-Ras (1-169) G12C cargado con GMP-PNP para obtener una concentración final de 0,5 μM; el volumen final de la muestra es de 100 μL.

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

En consecuencia, se proporciona aquí un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que tiene la estructura de la fórmula I:



Fórmula I,

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

5 L<sup>1</sup> está ausente o es un enlazador;

W es un grupo reticulante que comprende una vinilcetona, una vinilsulfona, una inona o una alquilsulfona;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heteroalquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido;

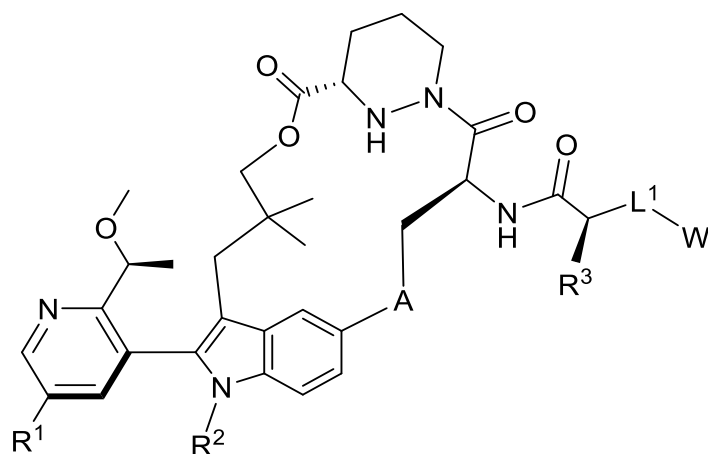
10 R<sup>2</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; y

R<sup>3</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido o un heteroalquilo C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, W es un grupo de reticulación que comprende una vinilcetona, una vinilsulfona o una inona.

En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento un compuesto, o una de sus

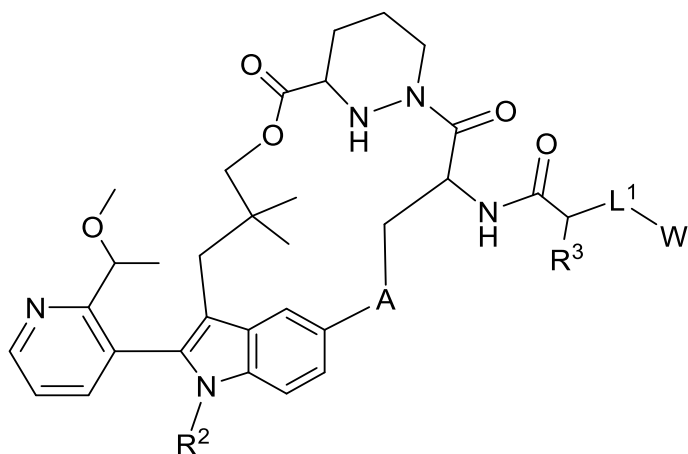
15 sales farmacéuticamente aceptables, que tiene la estructura de la fórmula Ia:



Fórmula Ia.

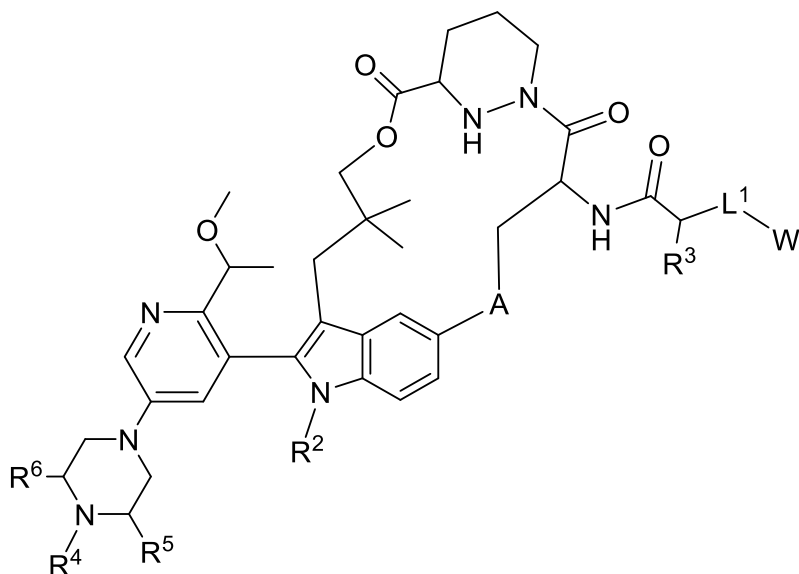
En algunas modalidades de compuestos de la presente invención, A es un tiazol-diilo  
20 opcionalmente sustituido, un oxazol-diilo opcionalmente sustituido, un morfolin-diilo opcionalmente sustituido, un pirrolidin-diilo opcionalmente sustituido, un piridin-diilo opcionalmente sustituido, un azetidin-diilo opcionalmente sustituido, un pirazin-diilo opcionalmente sustituido, una pirimidin-diilo  
opcionalmente sustituida, un piperidin-diilo opcionalmente sustituido, un oxadiazol-diilo  
opcionalmente sustituido, un tiadiazol-diilo opcionalmente sustituido, un triazol-diilo opcionalmente  
25 sustituido, un tiomorfolin-diilo opcionalmente sustituido o un fenileno opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, la divulgación presenta un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de la fórmula estructural II–1:



Fórmula II-1.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula II-2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



Fórmula II-2,

en donde R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; o

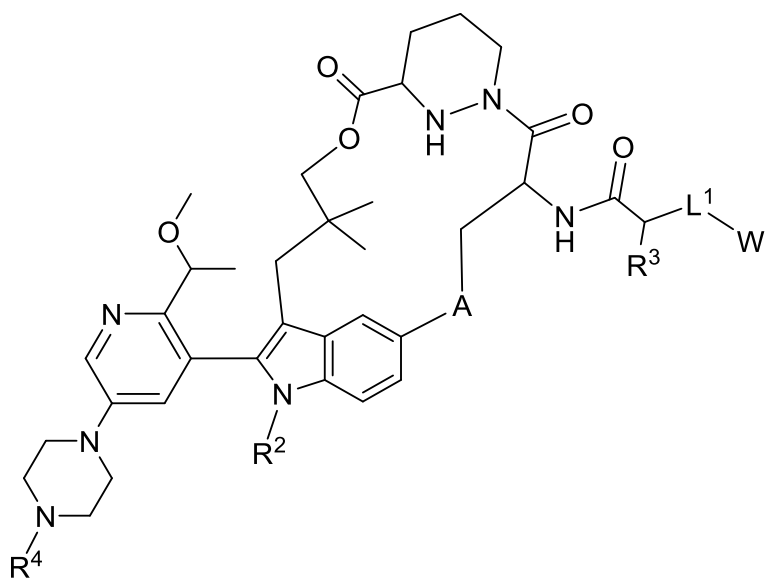
R⁴ y R⁵ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

R⁴ y R⁶ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente



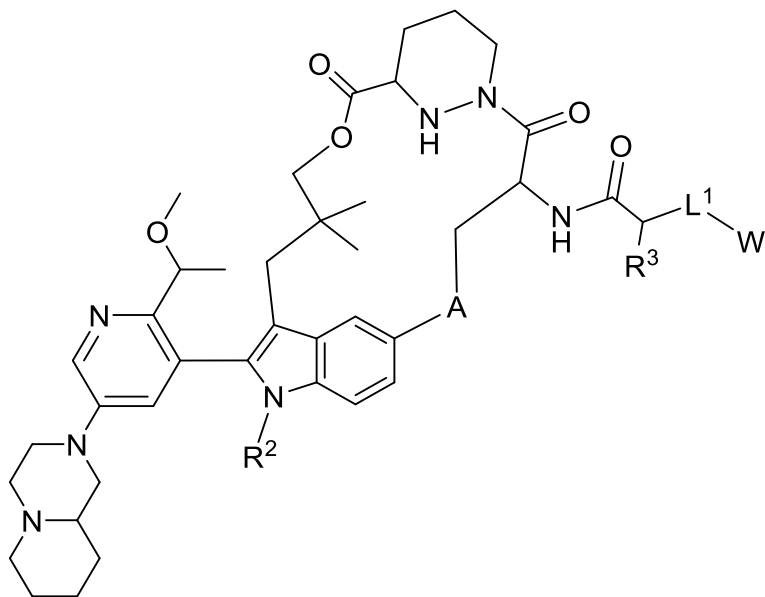
sustituido.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la fórmula II-3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



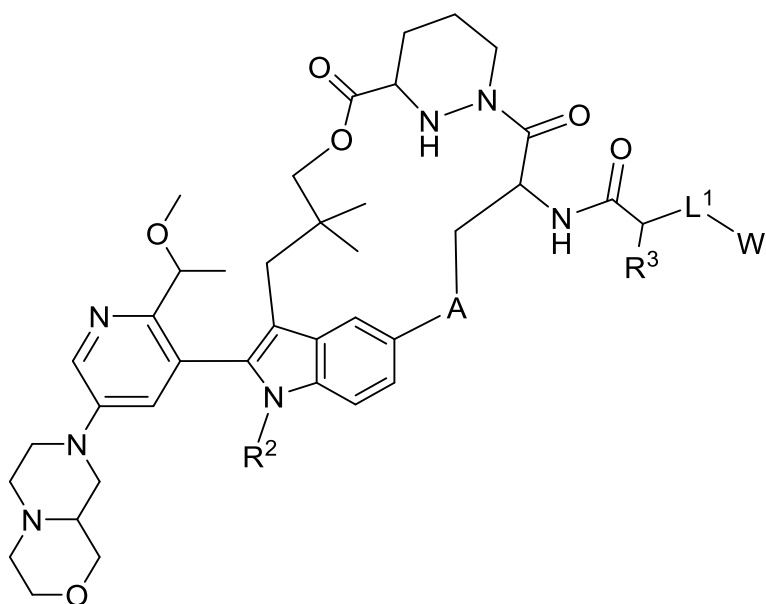
Fórmula II-3.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la fórmula II-4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



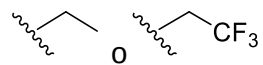
Fórmula II-4.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de Fórmula II-4b, o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



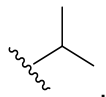
Fórmula II-4b.

En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención,  $R^2$  es:



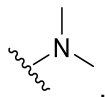
5 En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención,  $R^3$  es un alquilo  $C_1-C_6$

opcionalmente sustituido. En algunas modalidades,  $R^3$  es:



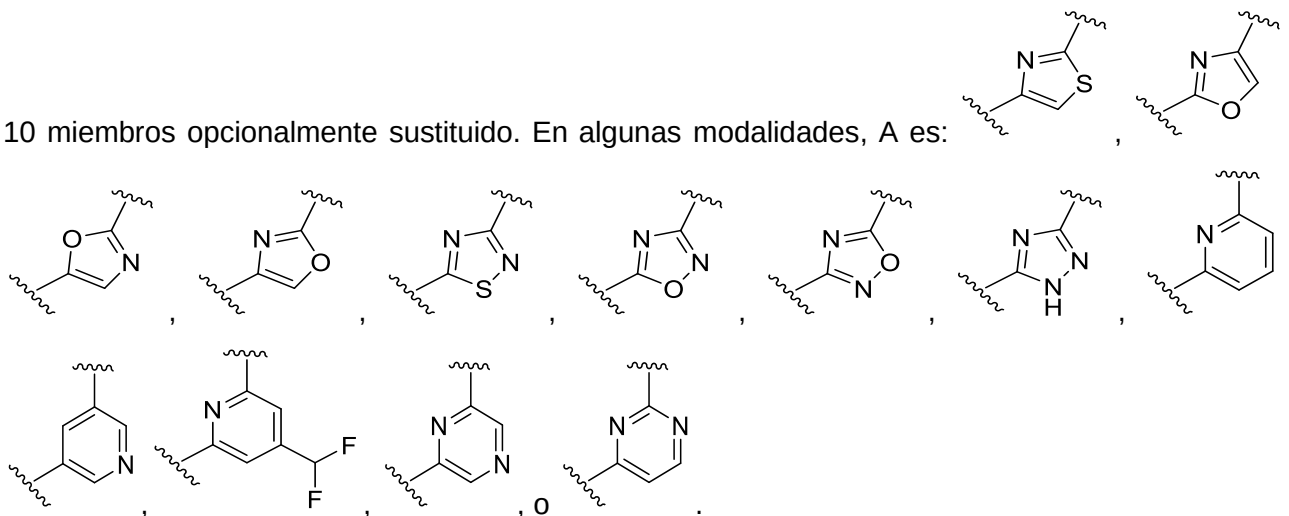
En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención,  $R^3$  es un heteroalquilo  $C_1-C_3$

opcionalmente sustituido. En algunas modalidades,  $R^3$  es



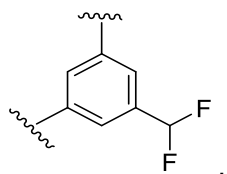
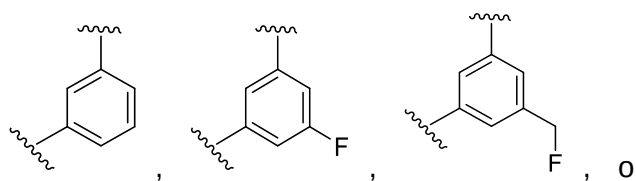
En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, A es un heteroarileno de 5 a

10 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A es:

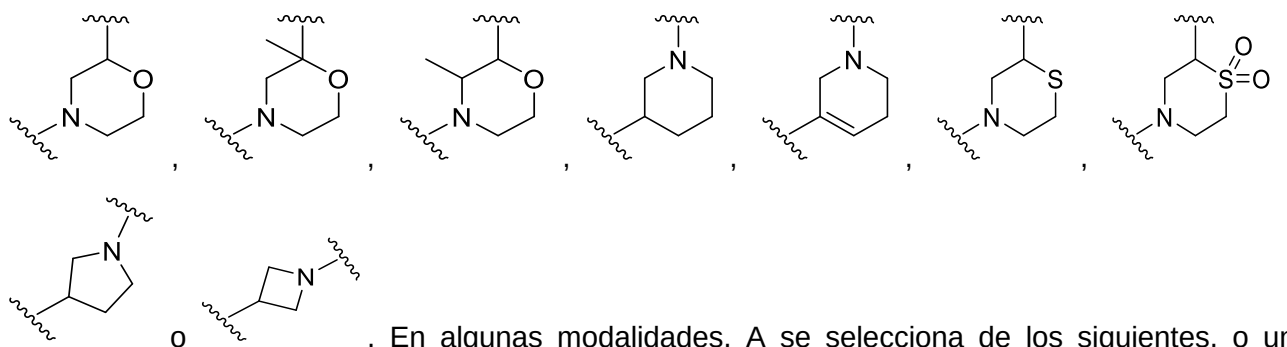


En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, A es fenileno opcionalmente

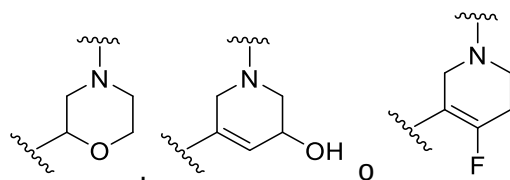
sustituido. En algunas modalidades, A es:



En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, A es un heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A se selecciona de lo siguiente, o un estereoisómero de este:

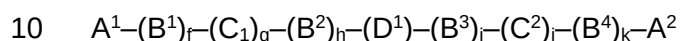


. En algunas modalidades, A se selecciona de los siguientes, o un



estereoisómero de estos:

. En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, el enlazador es la estructura de la fórmula III:

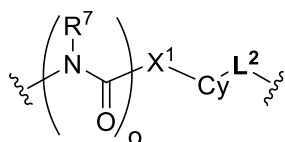


Fórmula III,

en donde  $A^1$  es un enlace entre el enlazador y  $CH(R^3)$ ;  $A^2$  es un enlace entre W y el enlazador;  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$  y  $B^4$  se seleccionan, cada uno de ellos de forma independiente, de alquileno  $C_1-C_2$  opcionalmente sustituido, heteroalquileno  $C_1-C_3$  opcionalmente sustituido, O, S y  $NR^N$ ; cada  $R^N$  es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_4$  opcionalmente sustituido, alquenilo de  $C_2-C_4$  opcionalmente sustituido, alquenilo de  $C_2-C_4$  opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroalquilo de  $C_1-C_7$  opcionalmente sustituido;  $C^1$  y  $C^2$  se seleccionan, de modo independiente, de carbonilo, tiocarbonilo, sulfonilo o fosforilo; f, g, h, i, j y k son cada uno, de modo independiente, 0 o 1; y  $D^1$  es alquileno  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquenileno  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, alquileno  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido,

cicloalquileo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros, arileno opcionalmente sustituido de 6 a 10 miembros, polietilenglicoleno opcionalmente sustituido de C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, o heteroalquileo opcionalmente sustituido de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, o un enlace químico que une A<sup>1</sup>-(B<sup>1</sup>)<sub>r</sub>-(C<sup>1</sup>)<sub>g</sub>-(B<sup>2</sup>)<sub>h</sub>- a -(B<sup>3</sup>)<sub>i</sub>-(C<sup>2</sup>)<sub>j</sub>-(B<sup>4</sup>)<sub>k</sub>-A<sup>2</sup>.

- 5 En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, el enlazador es o comprende un resto cíclico. En algunas modalidades, el enlazador tiene la estructura de la fórmula IIIa:



Fórmula IIIa,

- 10 en donde o es 0 o 1;

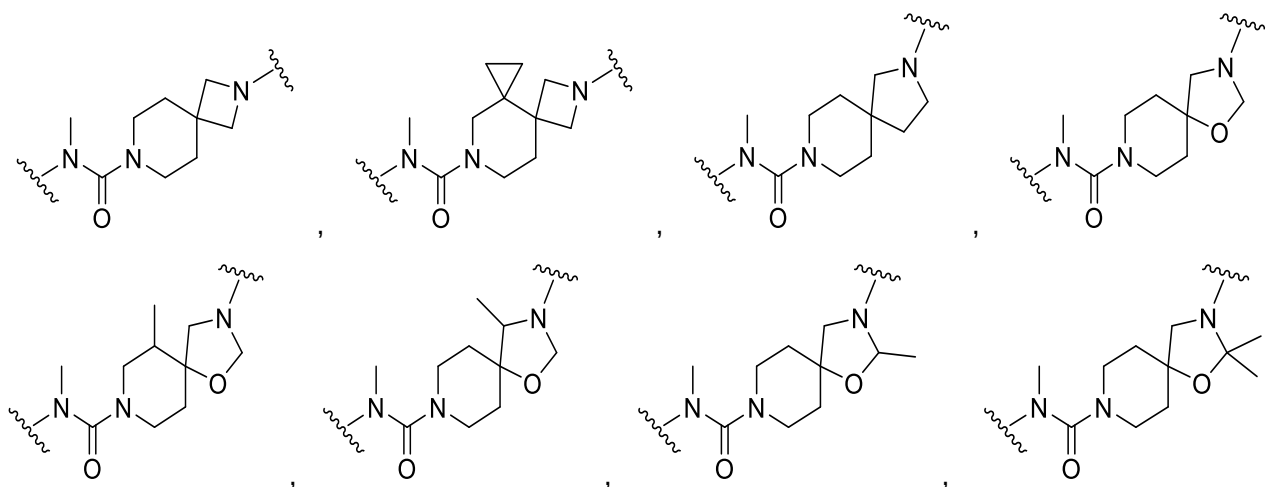
R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquileo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquileo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido;

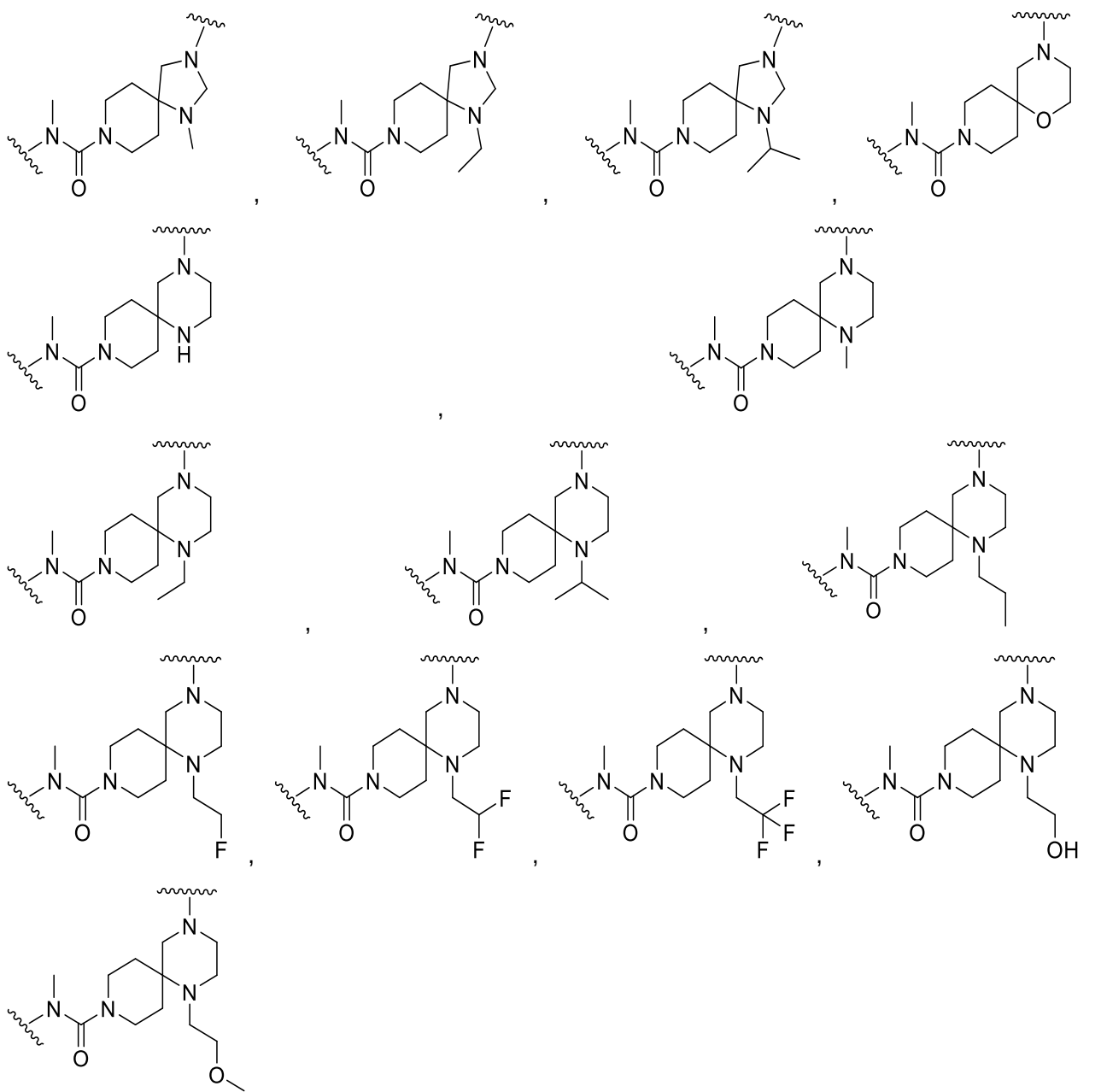
X<sup>1</sup> está ausente, es un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, O, NCH<sub>3</sub>, o un heteroalquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido;

- 15 Cy es cicloalquileo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arileno de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y

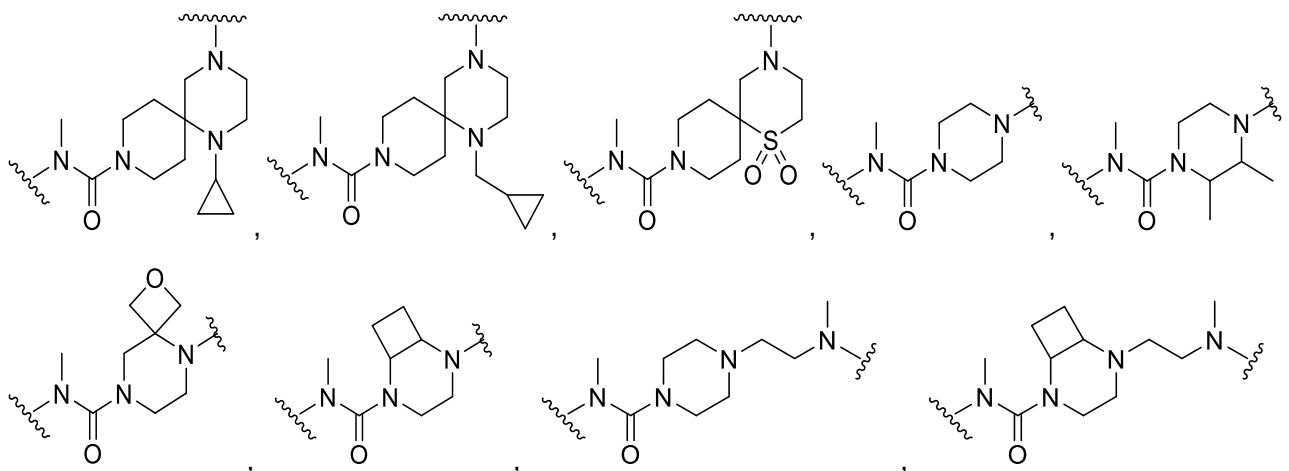
L<sup>2</sup> está ausente, -SO<sub>2</sub>-, -NH-, alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, heteroalquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido o heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

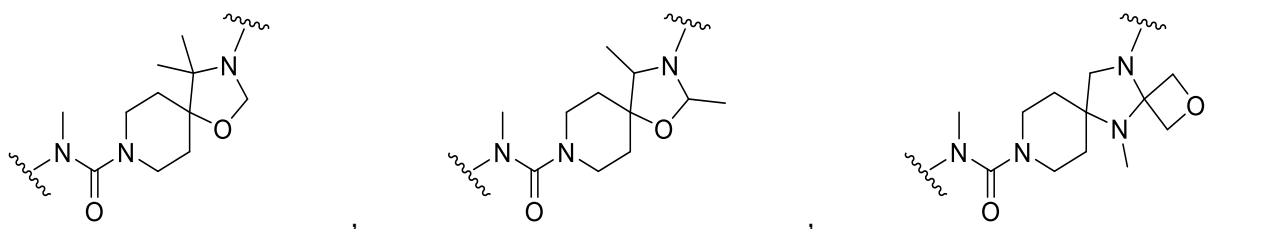
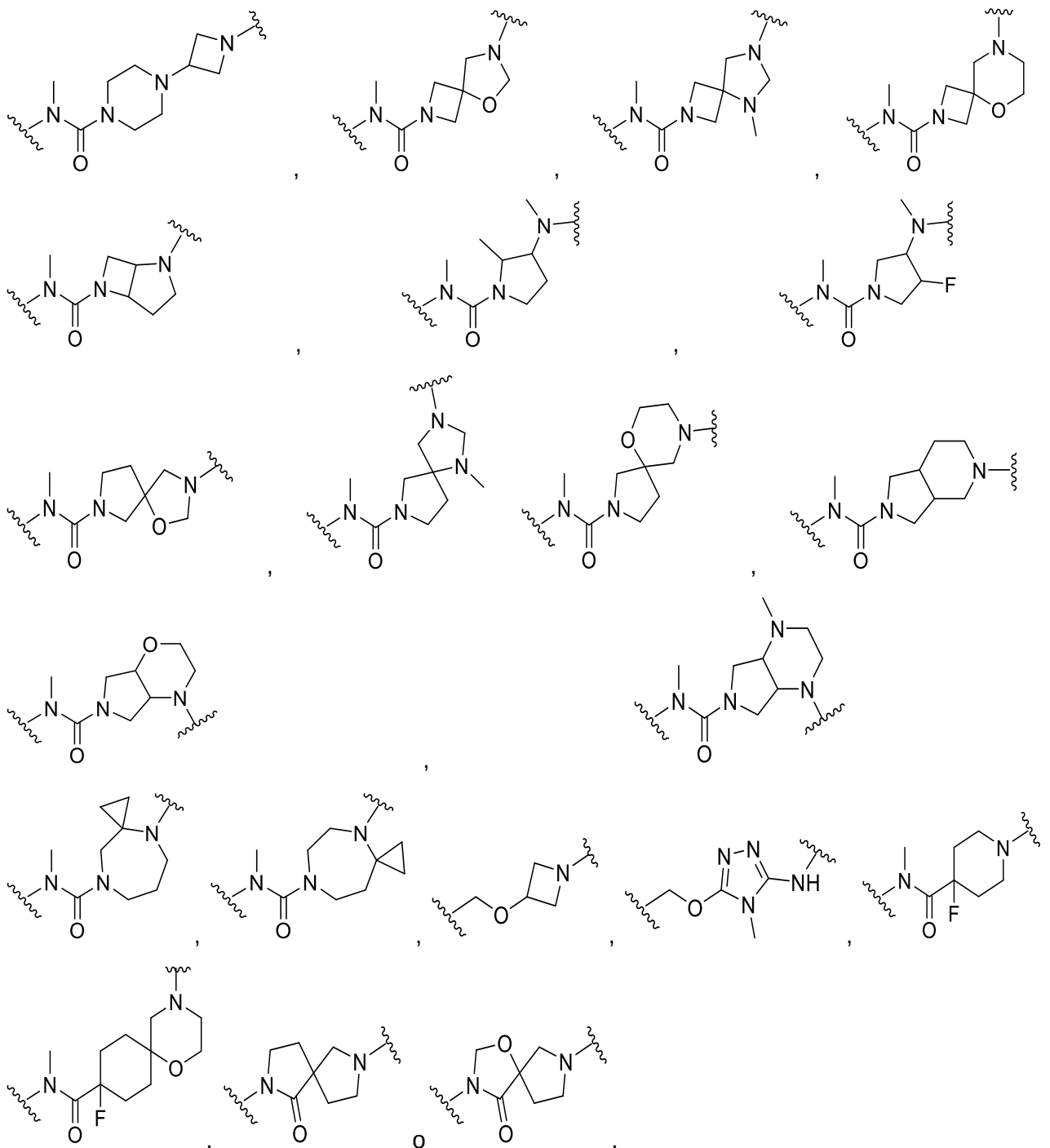
- 20 En algunas modalidades, el enlazador se selecciona de o un estereoisómero de este:

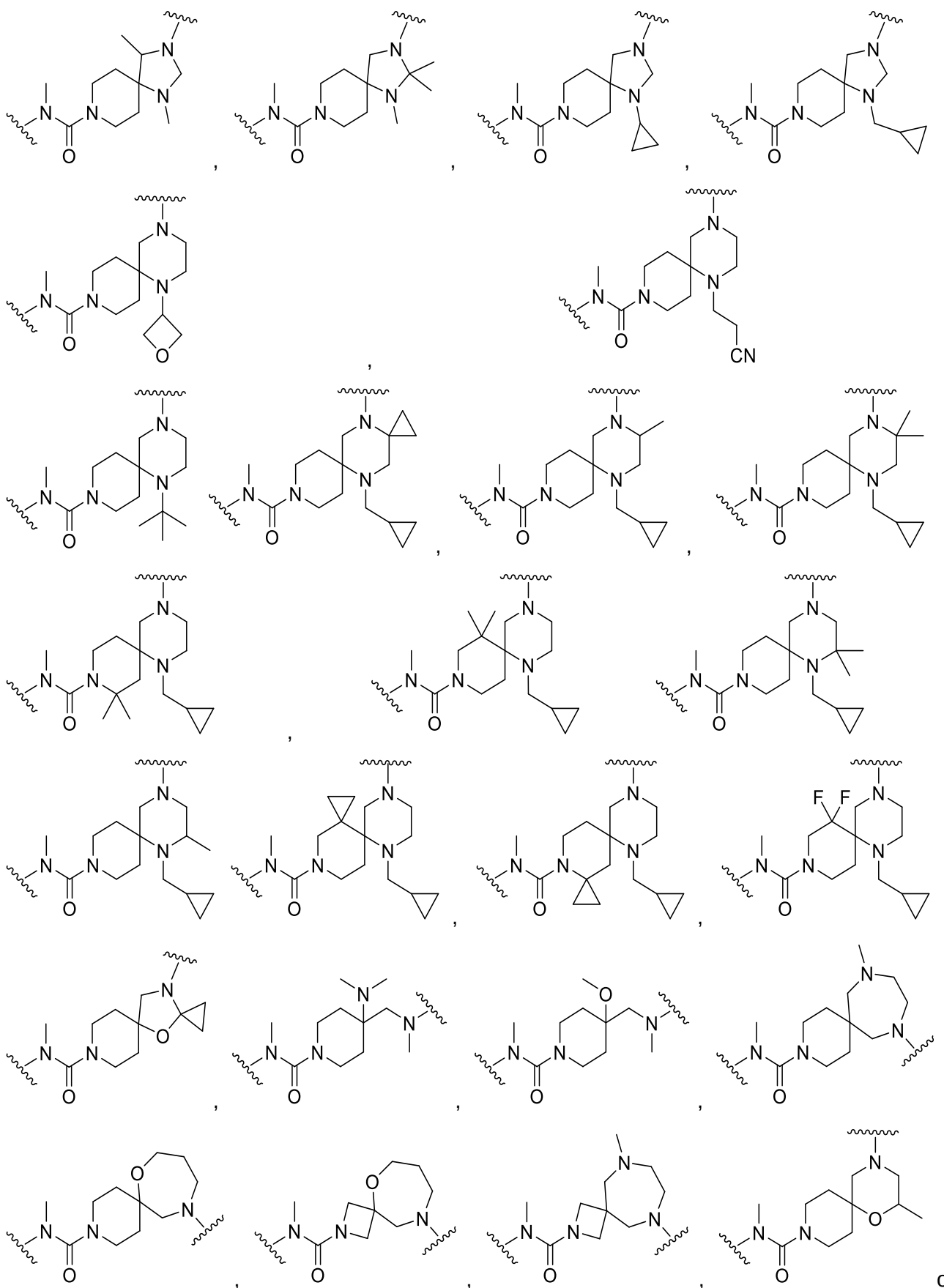


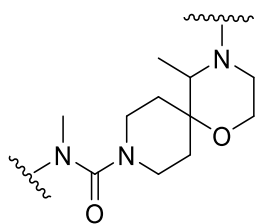


5

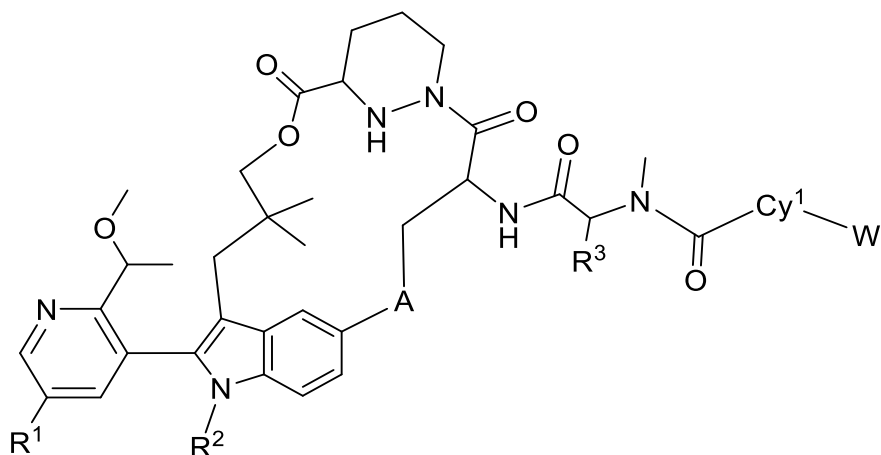








En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la fórmula II-5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

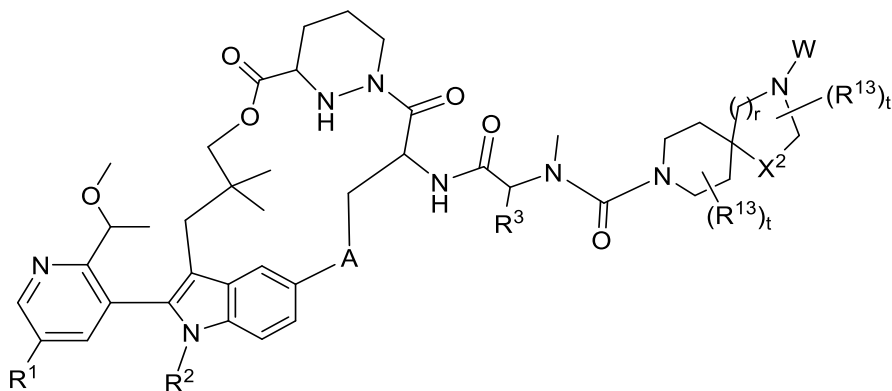


5 Fórmula II-5,

en donde  $Cy^1$  es un heterocicloalquileo espirocíclico de 8 a 11 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquileo bicíclico de 7 a 9 miembros opcionalmente sustituido; y  
en donde W comprende una vinilcetona o una vinilsulfona.

En algunas modalidades,  $Cy^1$  es un heterocicloalquileo de 10 a 11 miembros espirocíclico  
10 opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la fórmula II-5a:



15 Fórmula II-5a,

en donde  $X^2$  es O,  $C(R^{11})_2$ ,  $NR^{12}$ , S o  $SO_2$ .



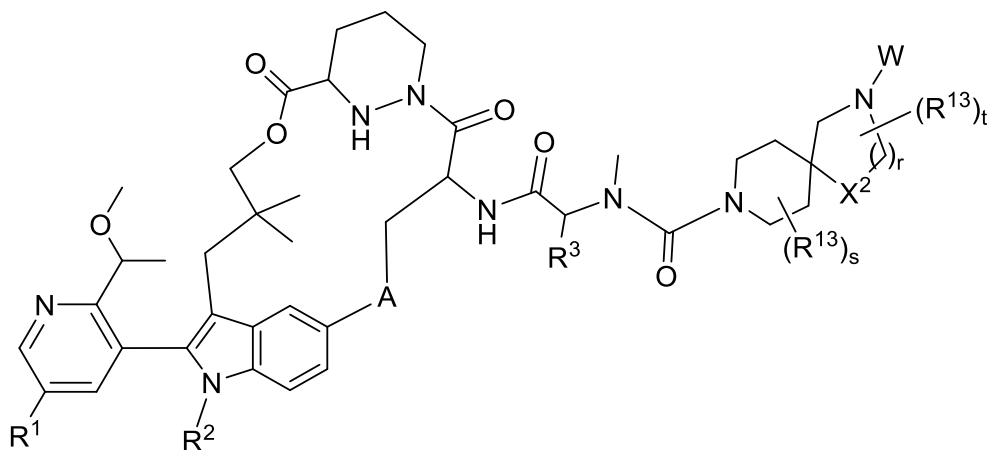
r es 1 o 2;

cada t es, de modo independiente, 0, 1 o 2;

$R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno, de modo independiente, hidrógeno, alquilo  $C_1$ – $C_4$  opcionalmente sustituido, heteroalquilo  $C_2$ – $C_4$  opcionalmente sustituido, o cicloalquilo de 3 a 5 miembros

opcionalmente sustituido; y

cada  $R^{13}$  es, de modo independiente,  $-\text{CH}_3$ .  
En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula II-5b:



Formula II-5b,

en donde  $X^2$  es O,  $\text{C}(\text{R}^{11})_2$ ,  $\text{NR}^{12}$ , S o  $\text{SO}_2$ .

r es 1 o 2;

cada s y t es, independientemente, 0, 1, o 2;

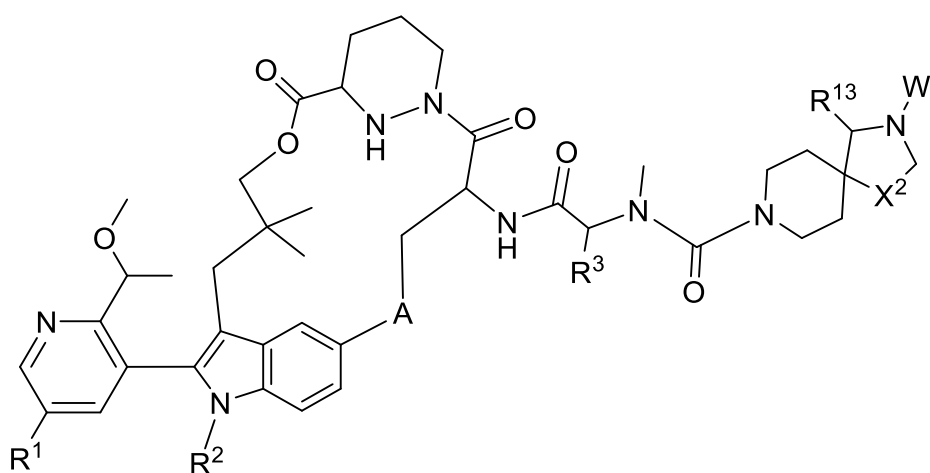
cada  $R^{11}$  y  $R^{12}$  es, independientemente, hidrógeno, alquilo  $C_1$ – $C_4$  opcionalmente sustituido, heteroalquilo  $C_2$ – $C_4$  opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o cicloalquilo de 3 a 5 miembros opcionalmente sustituido; y

cada  $R^{13}$  es, independientemente,  $-\text{CH}_3$ , F o dos  $R^{13}$  unidos al mismo átomo combinado con el átomo al cual se encuentran unidos para formar un cicloalquilo  $C_3$ – $C_6$  opcionalmente sustituido, o dos  $R^{13}$  unidos al mismo átomo combinado con el átomo al cual se encuentran unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades,  $R^{13}$  es  $-\text{CH}_3$ .

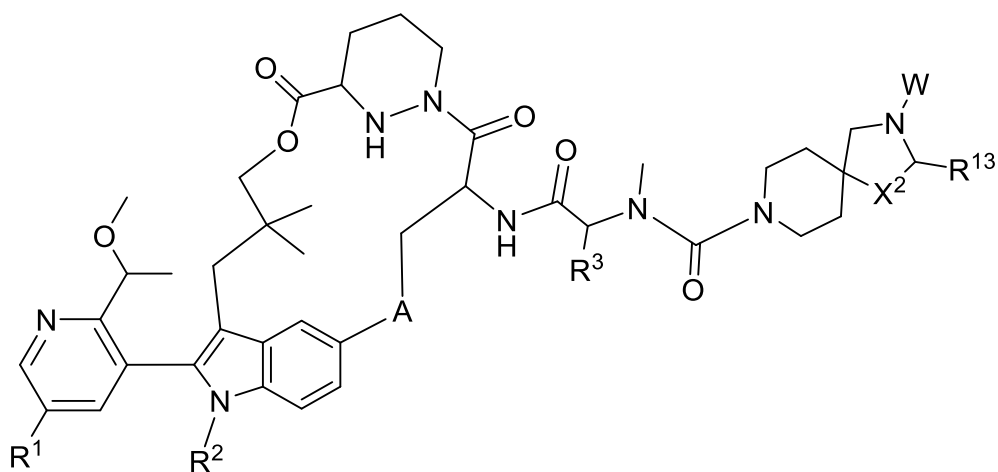
En algunas modalidades, la suma de s y t es 1. En algunas modalidades, la suma de s y t es 2. En algunas modalidades, s es 0 y t es 1. En algunas modalidades, la suma de s y t es 0.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula II-5c:



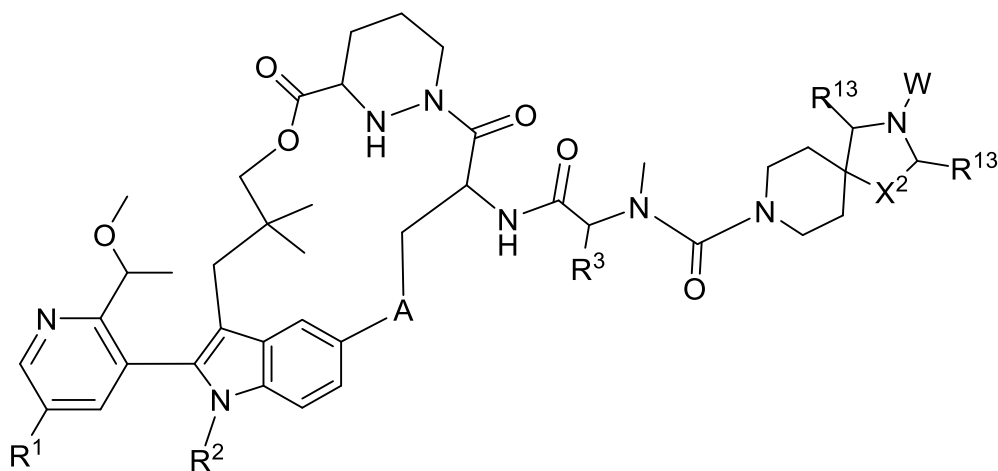
Fórmula II-5c.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula II-5d:



Fórmula II-5d.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la Fórmula II-5e:

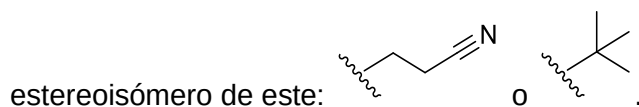
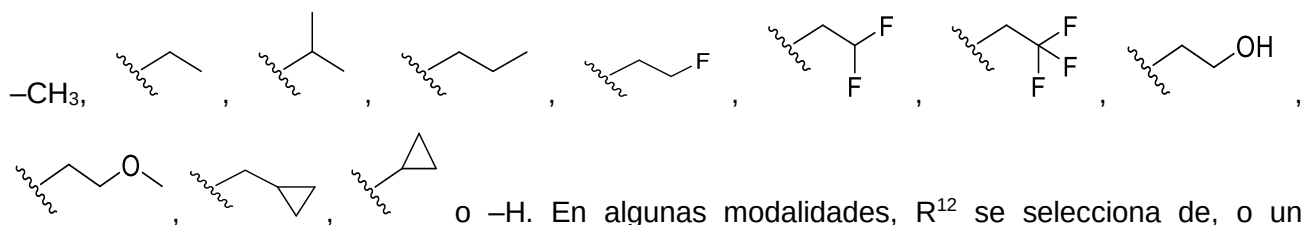


Fórmula II-5e.

En algunas modalidades, r es 1. En algunas modalidades, r es 2. En algunas modalidades,  $X^2$  es O. En algunas modalidades,  $X^2$  es S. En algunas modalidades,  $X^2$  es  $SO_2$ .

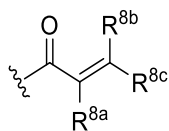
En algunas modalidades,  $X^2$  es  $NR^{12}$ . En algunas modalidades,  $R^{12}$  se selecciona de, o un estereoisómero de este:

5



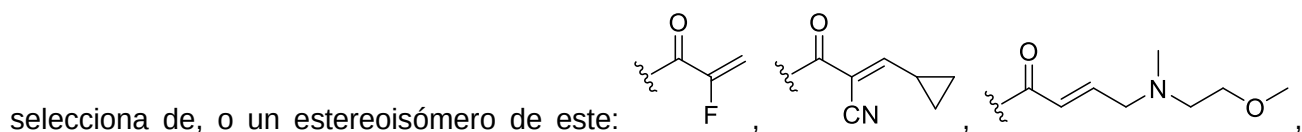
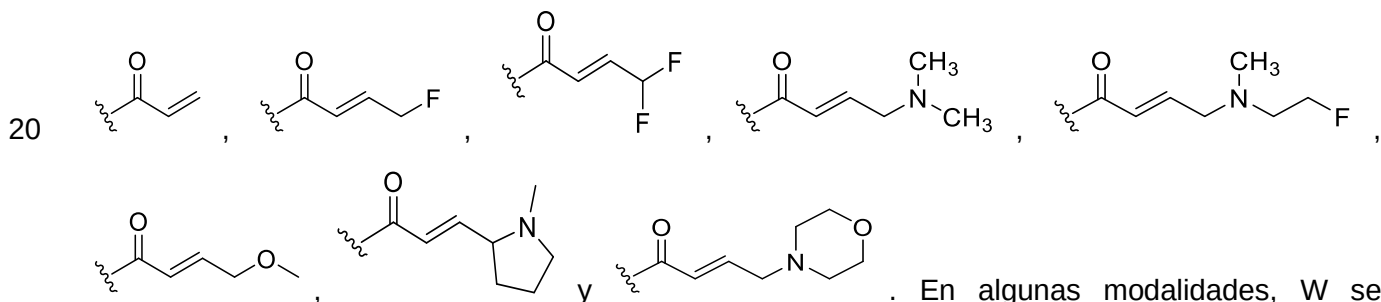
En algunas modalidades,  $X^2$  es  $C(R^{11})_2$ . En algunas modalidades, cada  $R^{11}$  es hidrógeno.

10 En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, W es un grupo de reticulación que comprende una vinilcetona. En algunas modalidades, W tiene la estructura de la fórmula IVa:

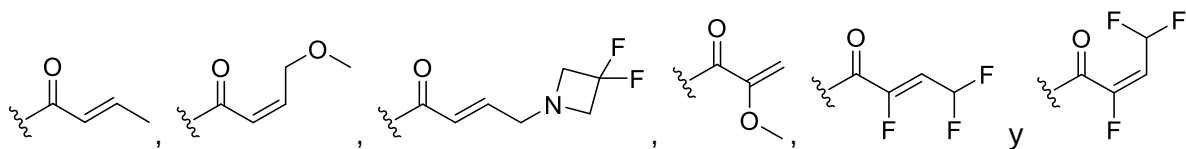


Fórmula IVa,

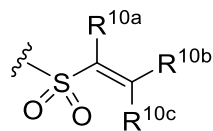
15 en donde  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$  y  $R^{8c}$  son, de modo independiente, hidrógeno, -CN, halógeno o alquilo  $C_1$ - $C_3$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de -OH, -O-alquilo  $C_1$ - $C_3$ , - $NH_2$ , -NH(alquilo  $C_1$ - $C_3$ ), -N(alquilo  $C_1$ - $C_3$ )<sub>2</sub>, o un heterocicloalquilo saturado de 4 a 7 miembros. En algunas modalidades, W se selecciona de, o un estereoisómero de este:



selecciona de, o un estereoisómero de este:



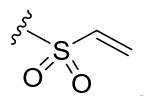
En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, W es un grupo reticulante que comprende una vinilsulfona. En algunas modalidades, W tiene la estructura de la fórmula IVc:



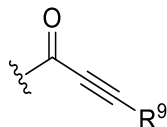
5 Fórmula IVc,

en donde  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$  y  $R^{10c}$  son, de modo independiente, hidrógeno, CN o alquilo  $C_1$ - $C_3$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de -OH, -O-alquilo  $C_1$ - $C_3$ , - $NH_2$ , -NH(alquilo  $C_1$ - $C_3$ ), -N(alquilo  $C_1$ - $C_3$ )<sub>2</sub>, o un heterocicloalquilo saturado de 4 a 7 miembros. En algunas modalidades, W es:

10

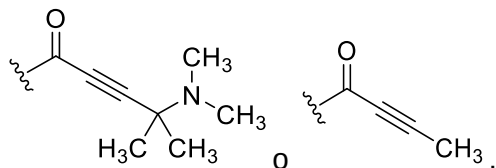


En algunas modalidades de un compuesto de la presente invención, W es un grupo reticulante que comprende una inona. En algunas modalidades, W tiene la estructura de la fórmula IVb:



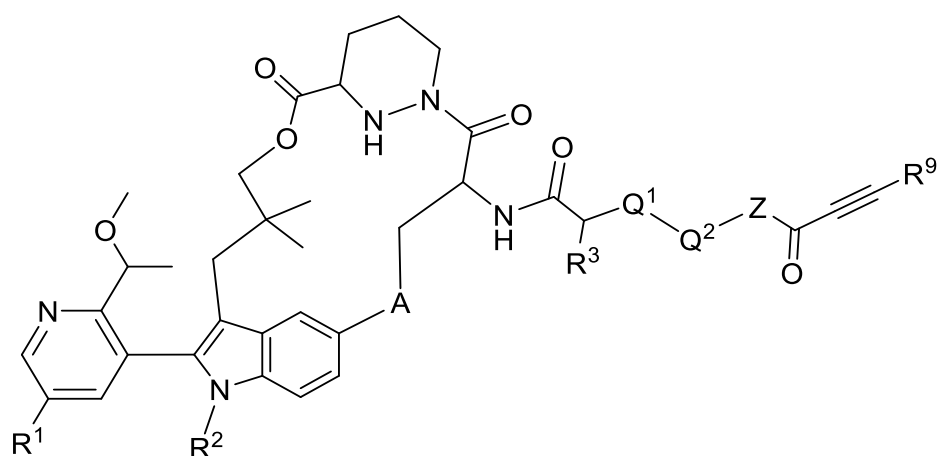
15 Fórmula IVb,

en donde  $R^9$  es hidrógeno,  $C_1$ - $C_3$  alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, -O-alquilo  $C_1$ - $C_3$ , - $NH_2$ , -NH(alquilo  $C_1$ - $C_3$ ), -N(alquilo  $C_1$ - $C_3$ )<sub>2</sub>, o un cicloalquilo saturado de 4 a 7 miembros, o un heterocicloalquilo saturado de 4 a 7 miembros. En algunas modalidades, W se selecciona de:



20

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la fórmula II-6:



Fórmula II-6,

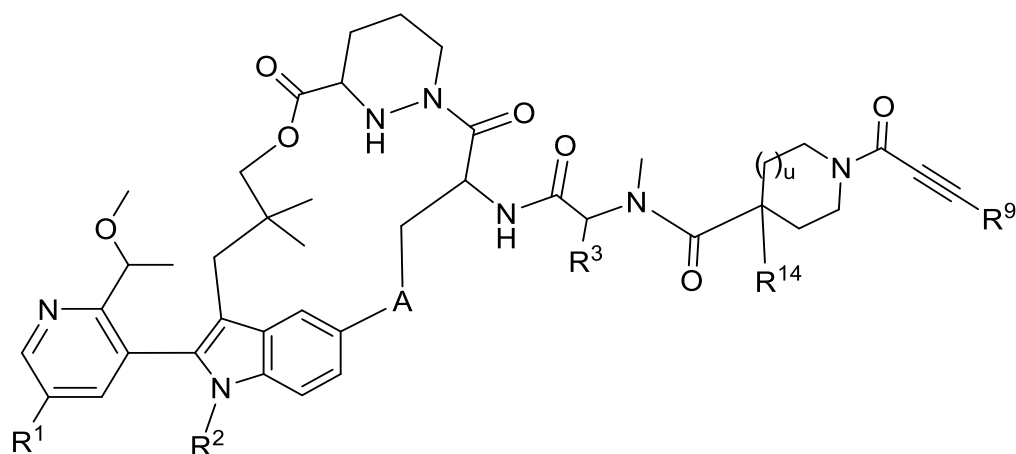
en donde Q<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>, NR<sup>N</sup> u O;

Q<sup>2</sup> es CO, NRN u O; y

- 5 Z es un heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; o  
 en donde Q<sup>1</sup>-Q<sup>2</sup>-Z es un heterocicloalquileo espirocíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la fórmula

10 II-6a:



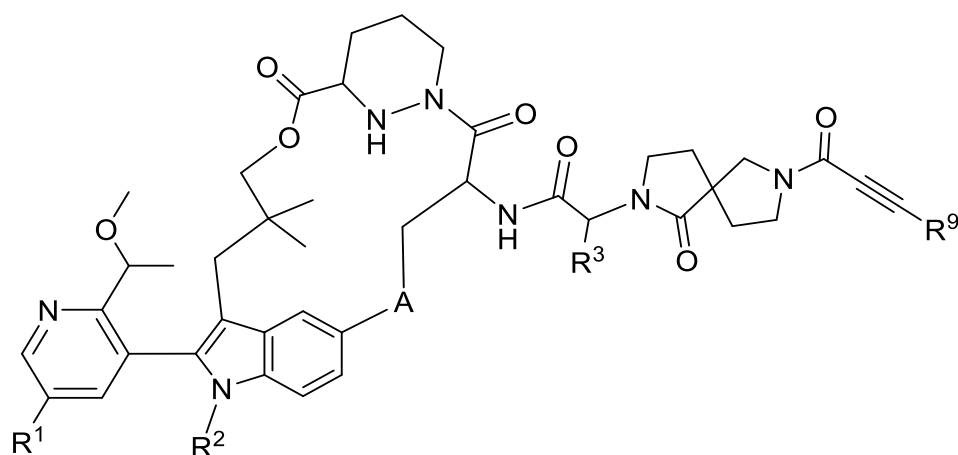
Fórmula II-6a,

- 15 en donde R<sup>14</sup> es fluoro, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y  
 u es 0 o 1.

En algunas modalidades, R<sup>14</sup> es fluoro y u es 1. En algunas modalidades, R<sup>14</sup> es hidrógeno y u es 0.

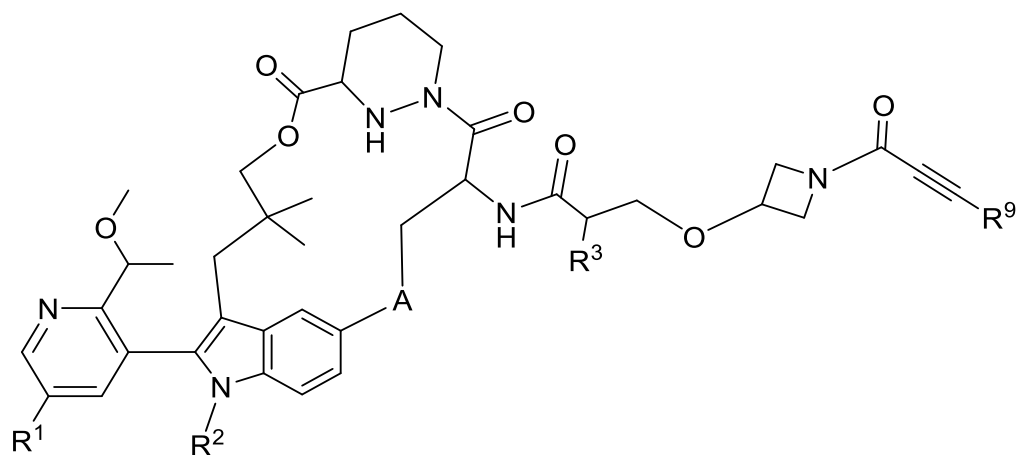
En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la fórmula

II-6b:



Fórmula II-6b.

- 5 En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene la estructura de la fórmula II-6c:



Fórmula II-6c.

- 10 En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención se selecciona de la Tabla 1, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención se selecciona de la Tabla 1, o una sal o atropisómero farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto seleccionado de A1 a A209 de la Tabla 1. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto seleccionado de A210 a A368 de la Tabla 1.

- 15 **Tabla 1: Algunos compuestos de la presente invención**

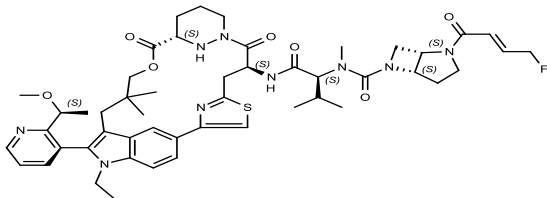
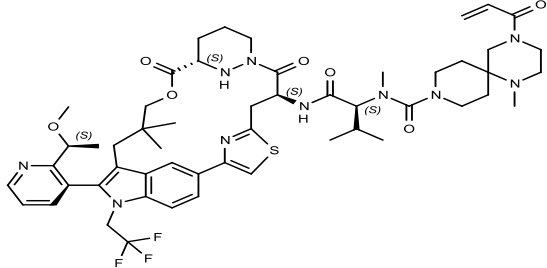
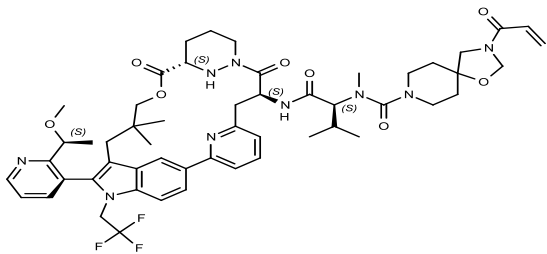
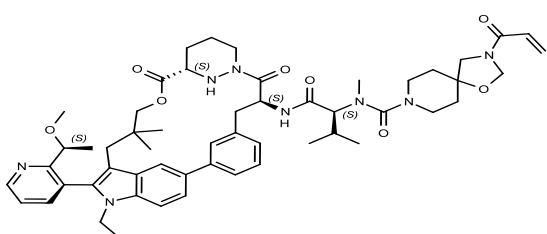
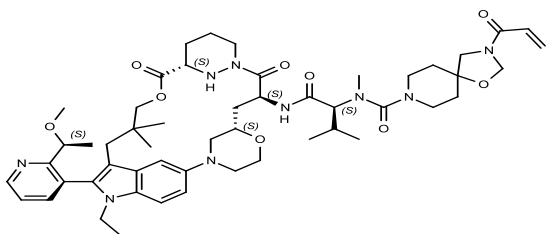
| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
|---------|------------|

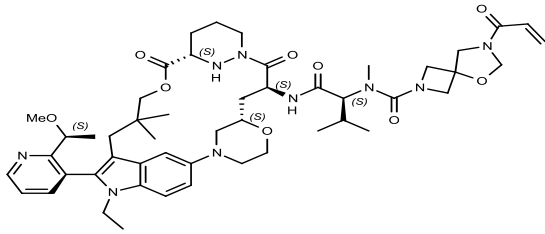
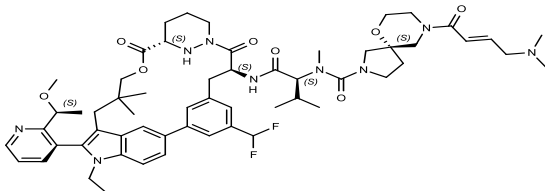
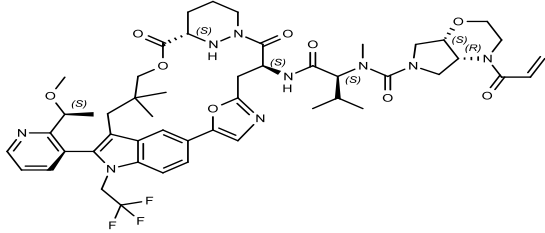
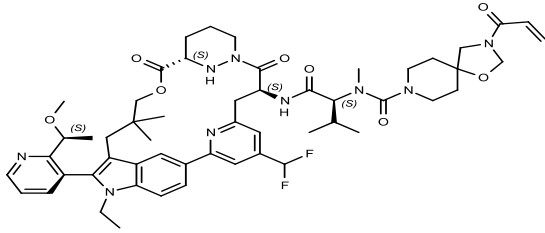
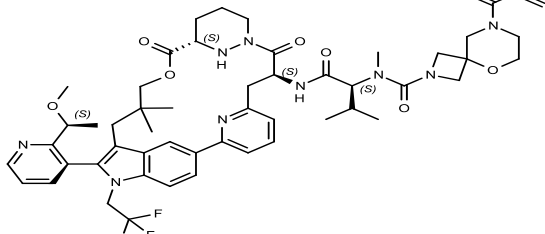
| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| A1      |            |
| A2      |            |
| A3      |            |
| A4      |            |
| A5      |            |



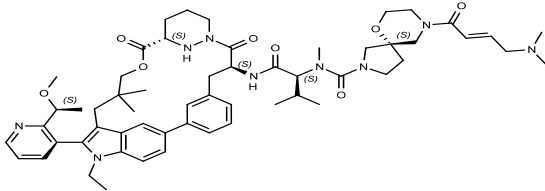
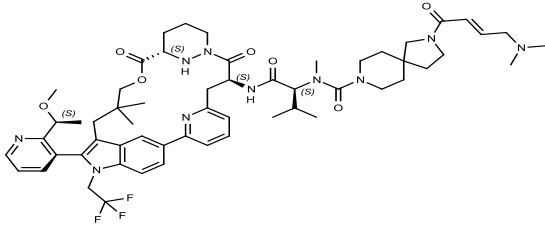
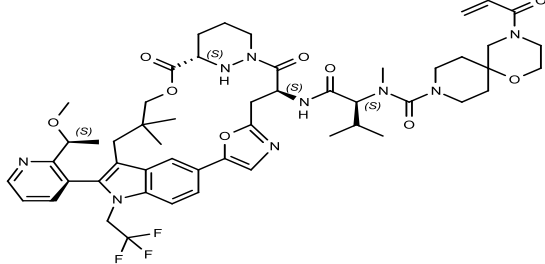
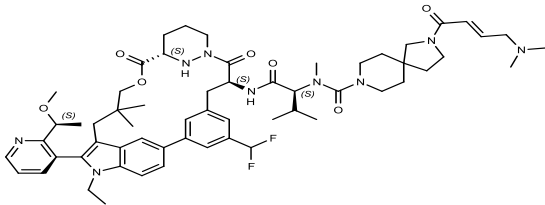
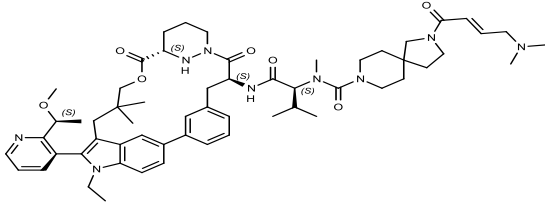


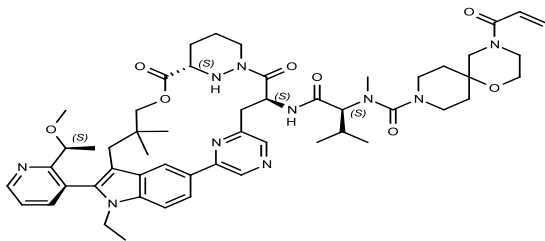
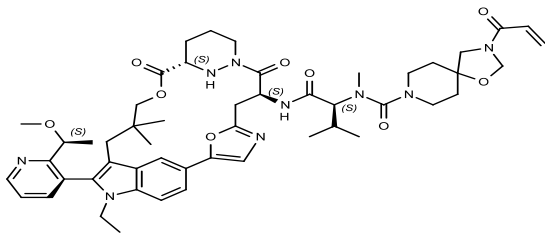
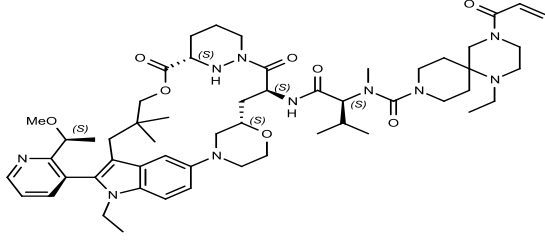
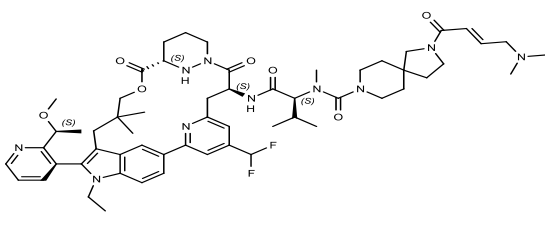
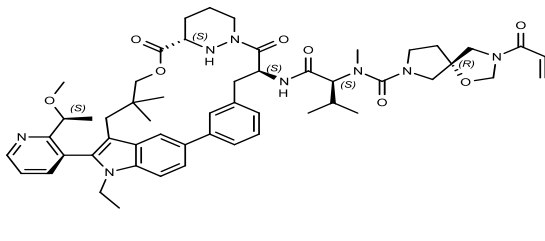
| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| A11     |            |
| A12     |            |
| A13     |            |
| A14     |            |
| A15     |            |

| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A16     |    |
| A17     |    |
| A18     |   |
| A19     |  |
| A20     |  |

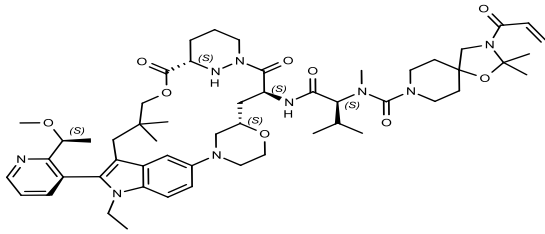
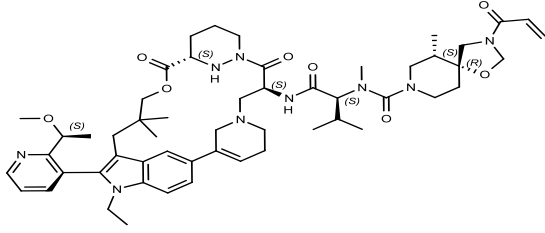
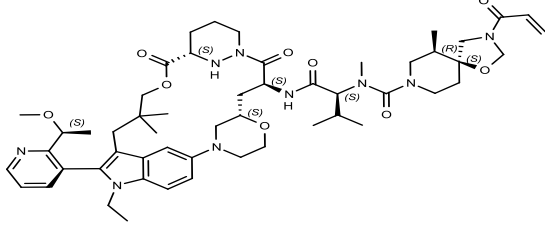
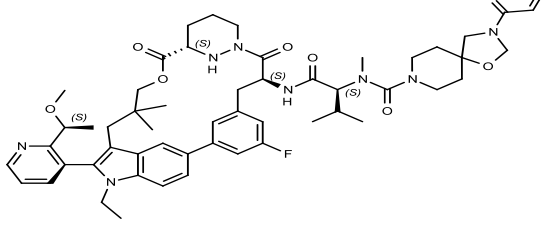
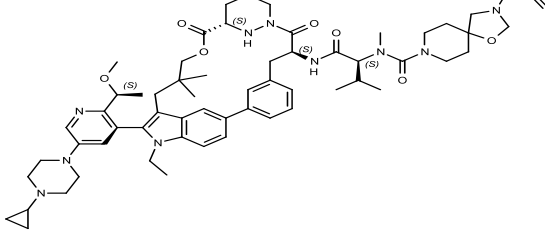
| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A21     |    |
| A22     |    |
| A23     |   |
| A24     |  |
| A25     |  |



| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A31     |    |
| A32     |    |
| A33     |   |
| A34     |  |
| A35     |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A36     |    |
| A37     |    |
| A38     |   |
| A39     |  |
| A40     |  |



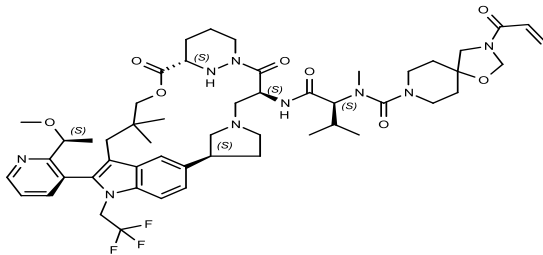
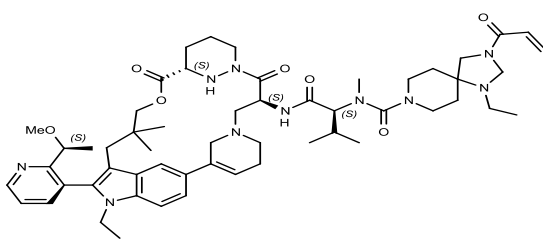
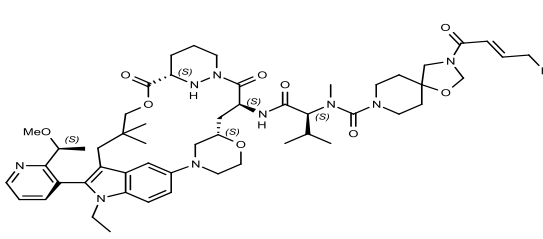
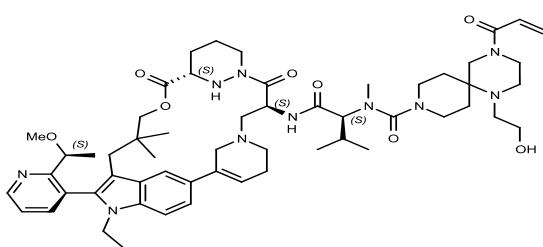
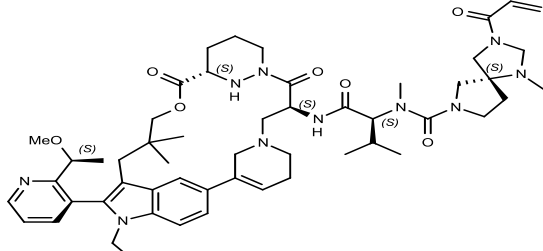
| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A46     |    |
| A47     |    |
| A48     |   |
| A49     |  |
| A50     |  |

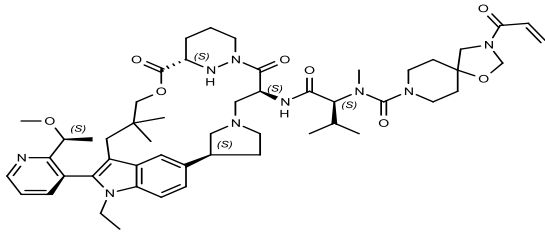
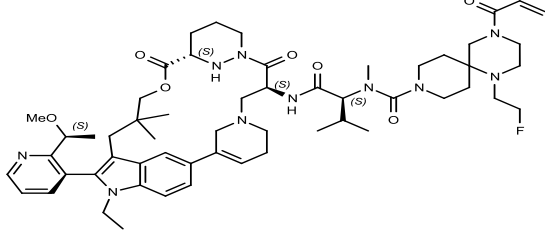
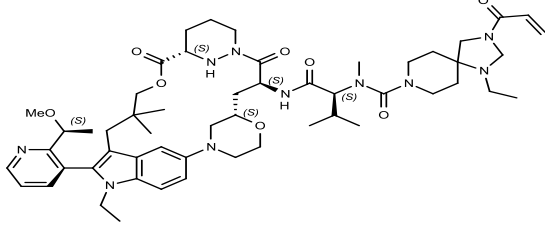
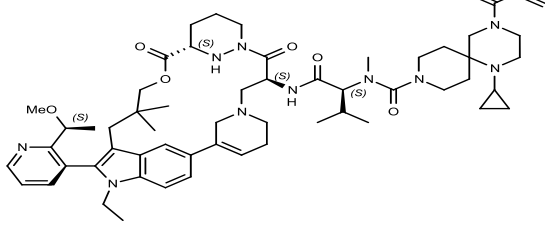
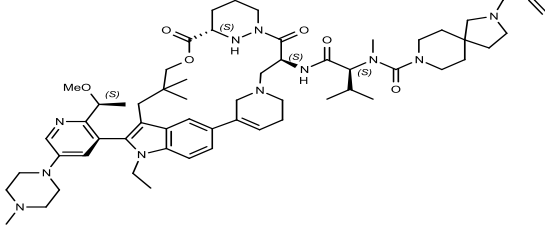


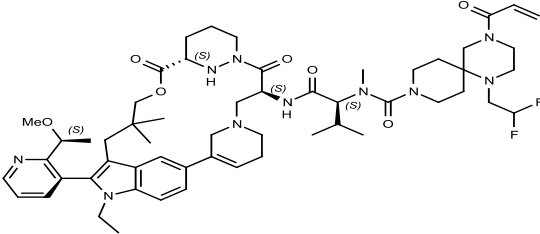
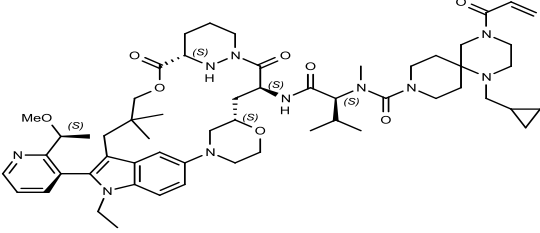
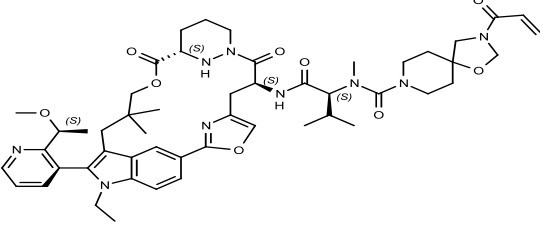
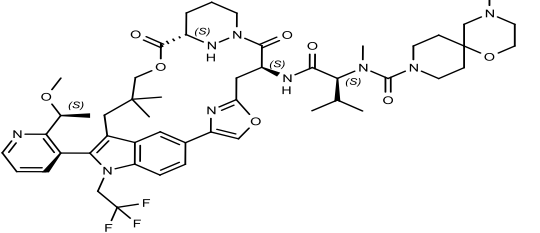
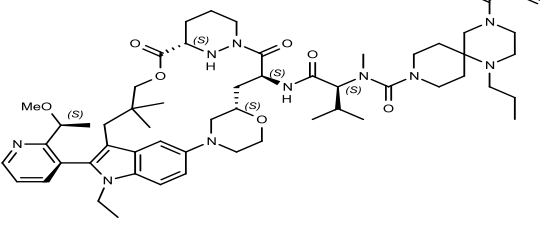
| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| A51     |            |
| A52     |            |
| A53     |            |
| A54     |            |
| A55     |            |

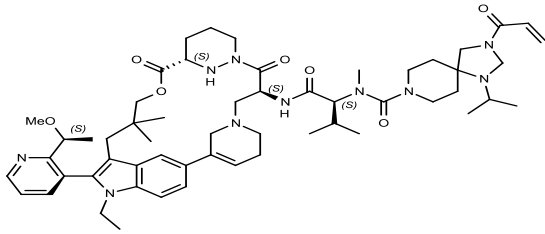
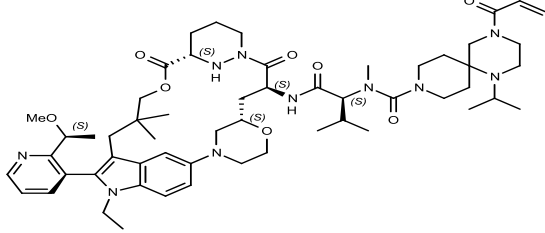
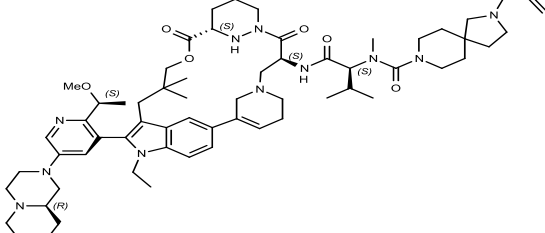
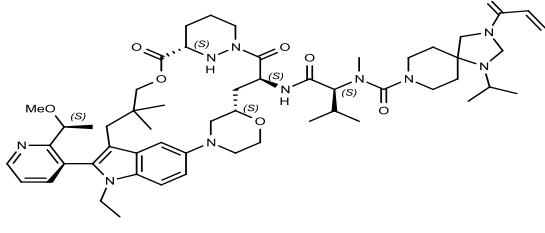
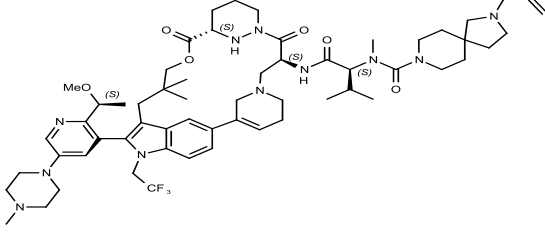


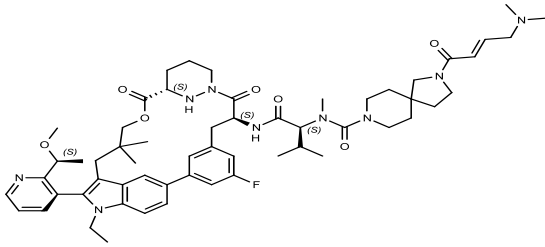
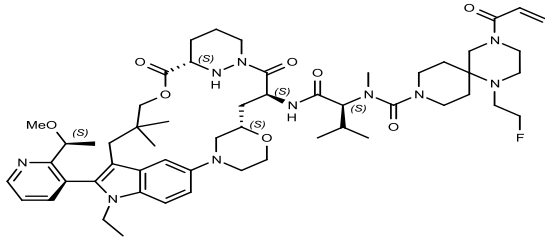
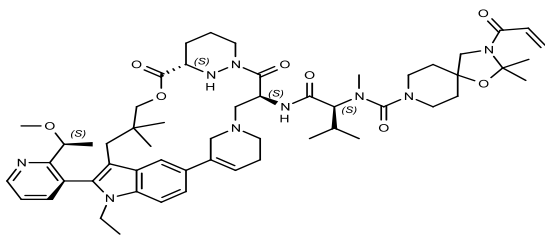
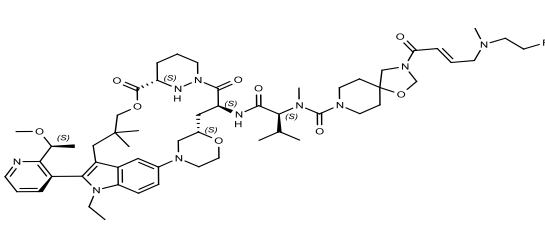
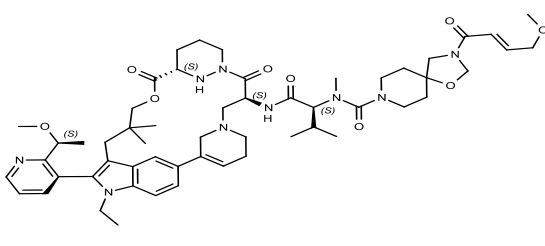


| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A66     |    |
| A67     |    |
| A68     |   |
| A69     |  |
| A70     |  |

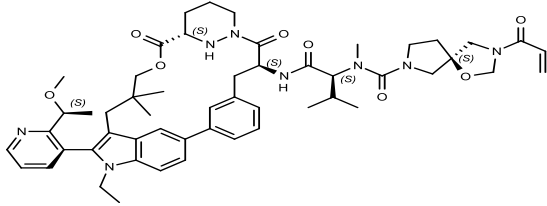
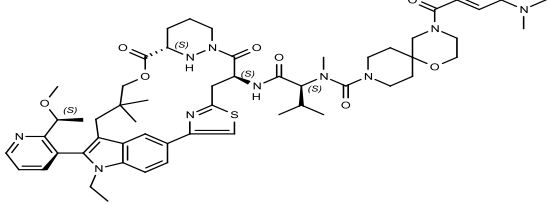
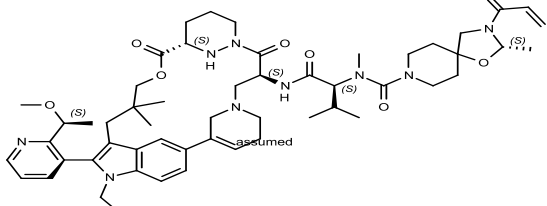
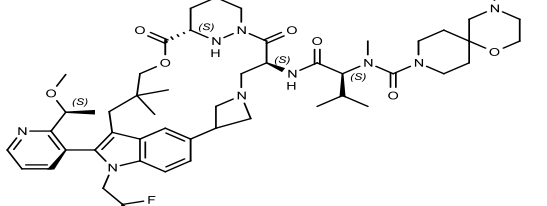
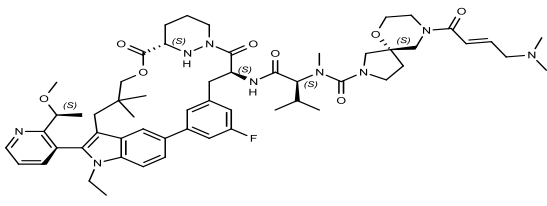
| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A71     |    |
| A72     |    |
| A73     |   |
| A74     |  |
| A75     |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A76     |    |
| A77     |    |
| A78     |   |
| A79     |  |
| A80     |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A81     |    |
| A82     |    |
| A83     |   |
| A84     |  |
| A85     |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A86     |    |
| A87     |    |
| A88     |   |
| A89     |  |
| A90     |  |



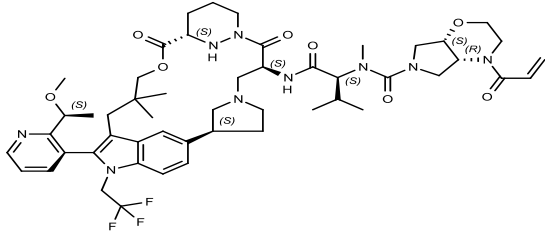
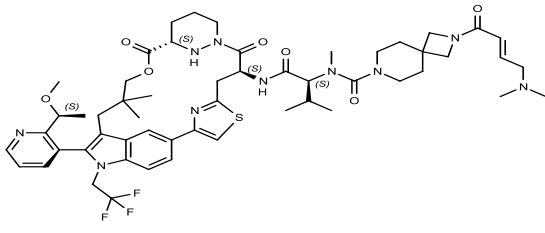
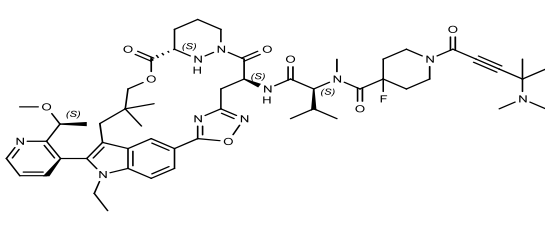
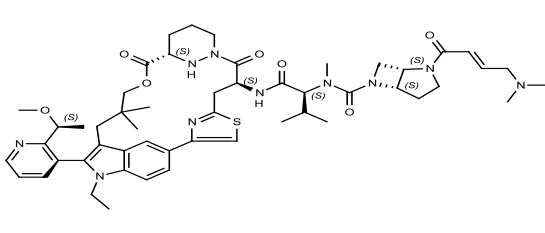
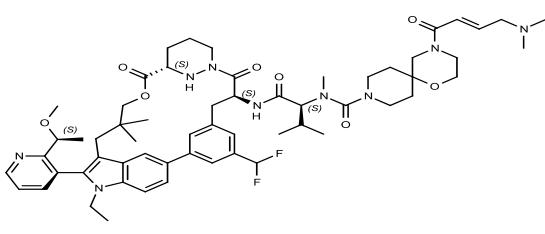
| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A91     |    |
| A92     |    |
| A93     |   |
| A94     |  |
| A95     |  |

| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| A96     |            |
| A97     |            |
| A98     |            |
| A99     |            |
| A100    |            |



| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| A106    |            |
| A107    |            |
| A108    |            |
| A109    |            |
| A110    |            |

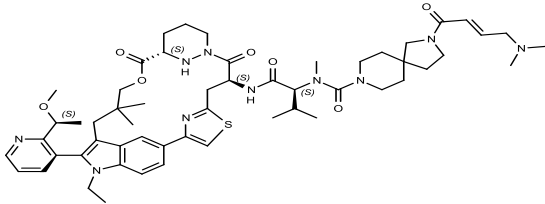
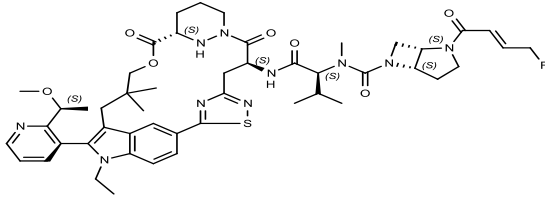
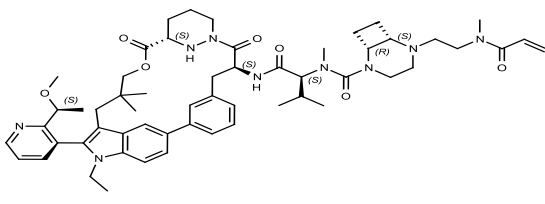
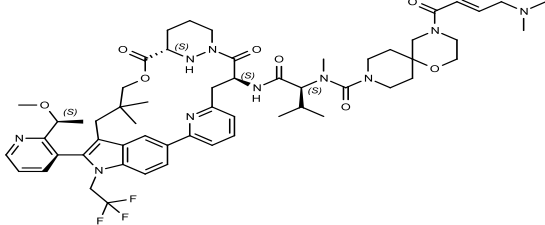
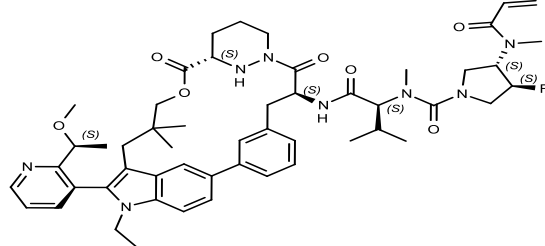


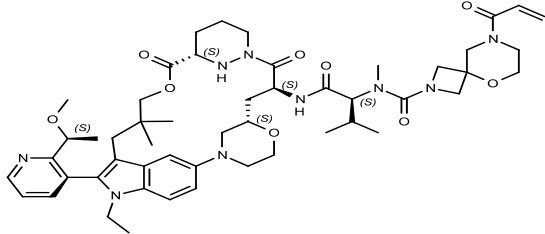
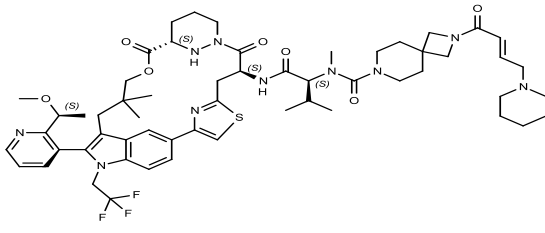
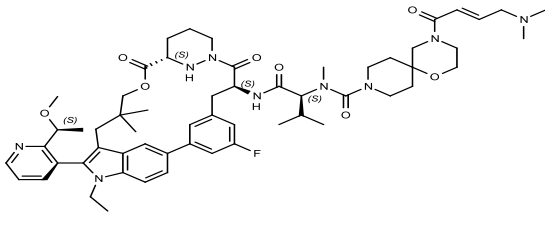
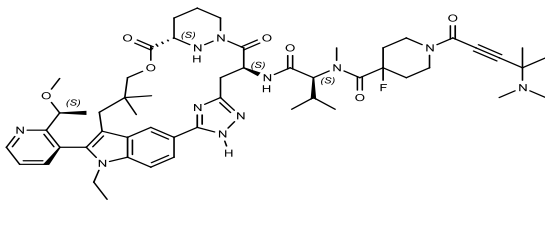
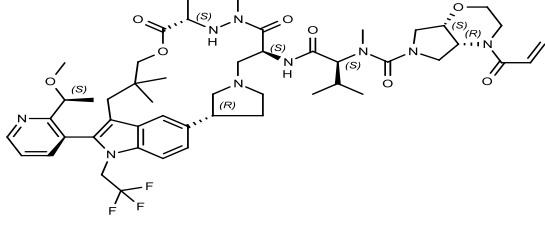
| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A116    |    |
| A117    |    |
| A118    |   |
| A119    |  |
| A120    |  |

| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| A121    |            |
| A122    |            |
| A123    |            |
| A124    |            |
| A125    |            |

| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| A126    |            |
| A127    |            |
| A128    |            |
| A129    |            |
| A130    |            |

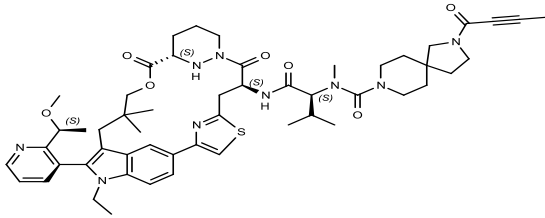
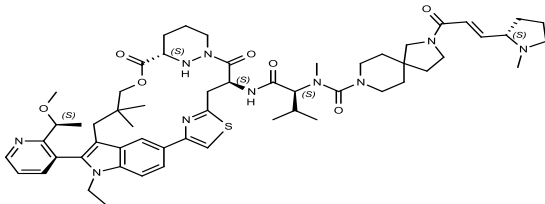
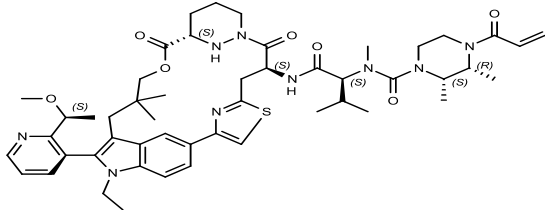
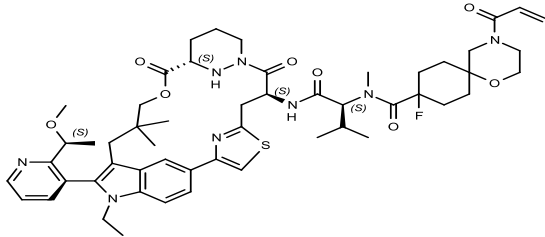
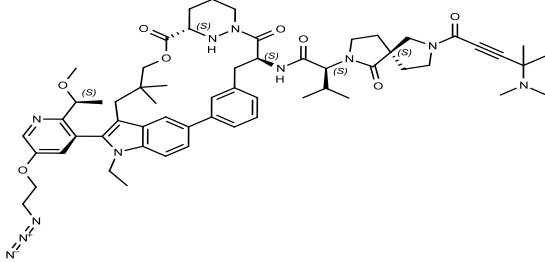


| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A131    |    |
| A132    |    |
| A133    |   |
| A134    |  |
| A135    |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A136    |    |
| A137    |    |
| A138    |   |
| A139    |  |
| A140    |  |

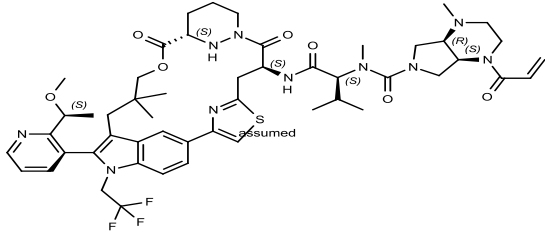
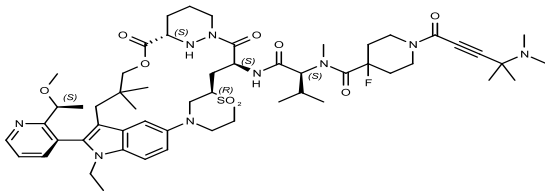
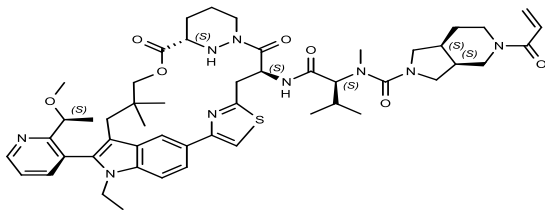
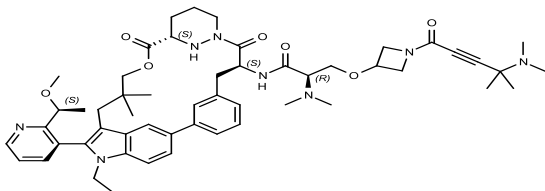
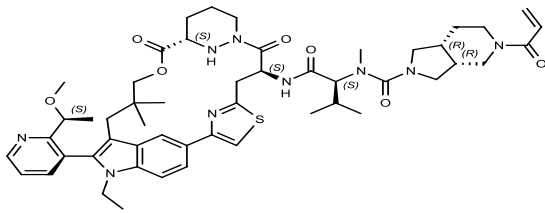




| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A151    |    |
| A152    |    |
| A153    |   |
| A154    |  |
| A155    |  |





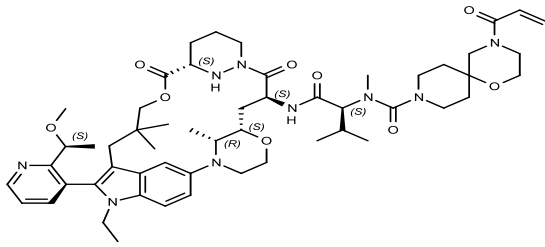
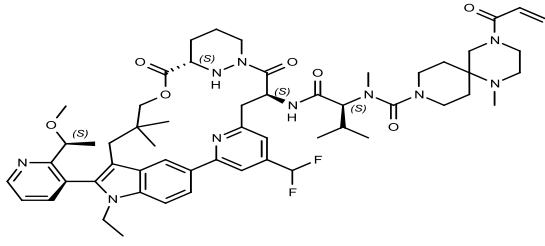
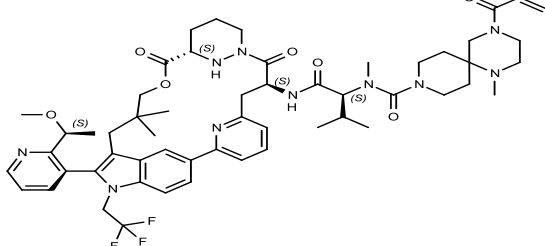
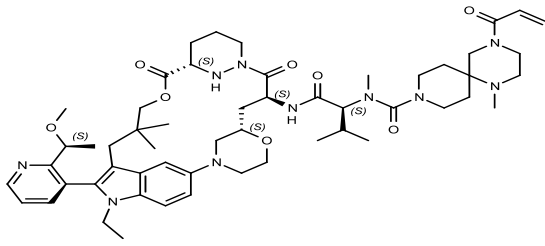
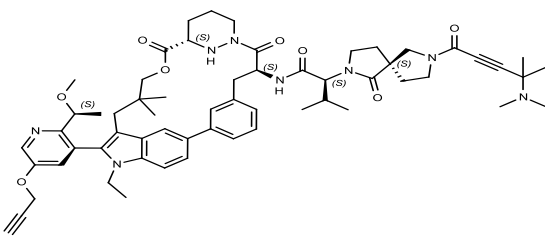
| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A166    |    |
| A167    |    |
| A168    |   |
| A169    |  |
| A170    |  |

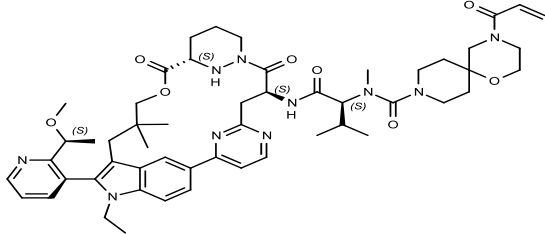
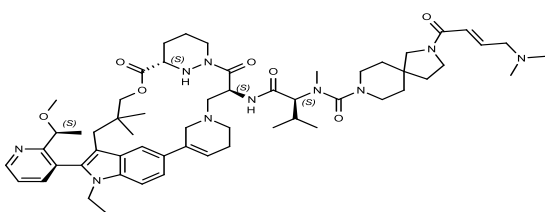
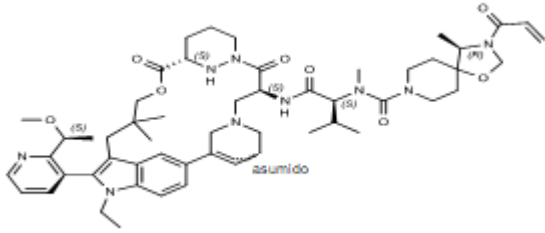
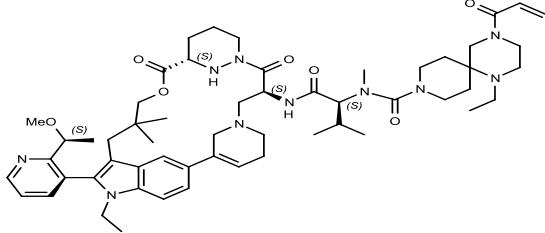
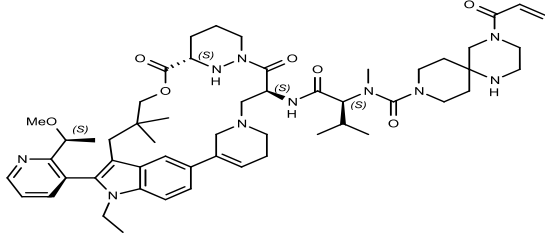


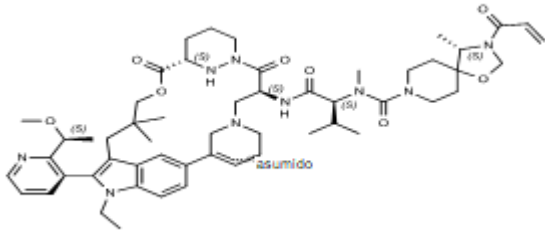
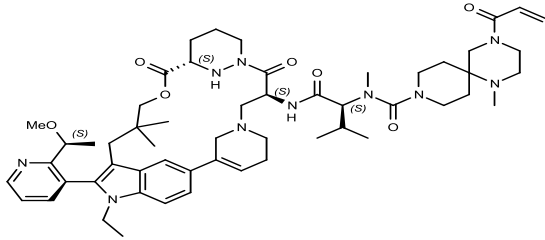
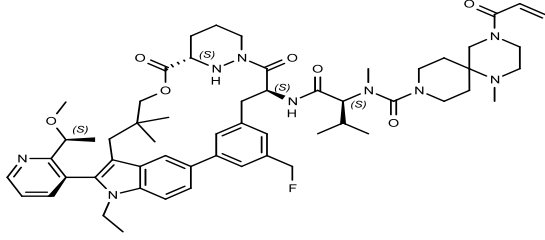
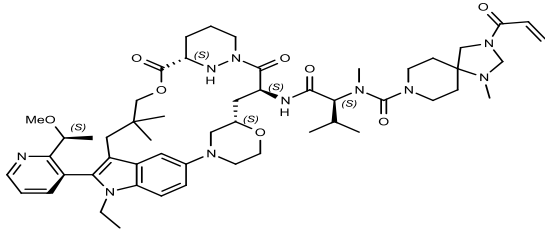
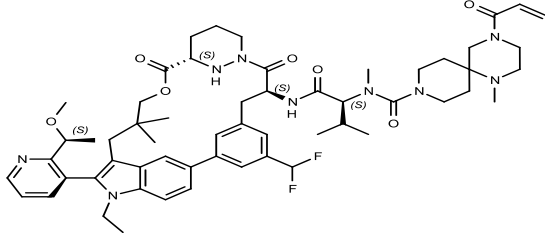
| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| A171    |            |
| A172    |            |
| A173    |            |
| A174    |            |
| A175    |            |



| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| A181    |            |
| A182    |            |
| A183    |            |
| A184    |            |
| A185    |            |

| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A186    |    |
| A187    |    |
| A188    |   |
| A189    |  |
| A190    |  |

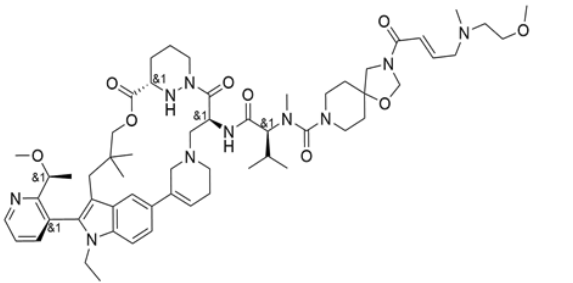
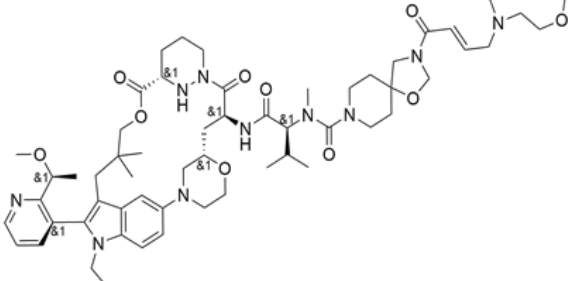
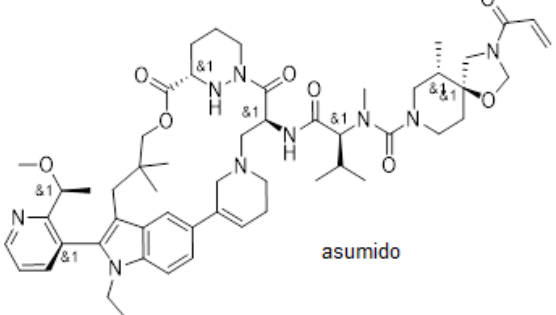
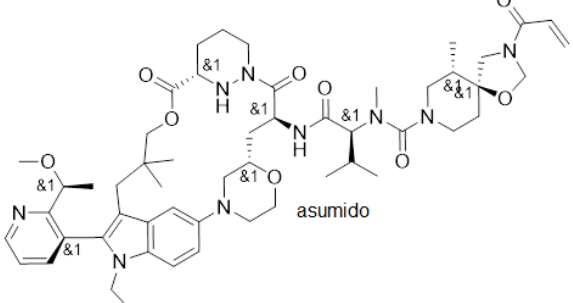
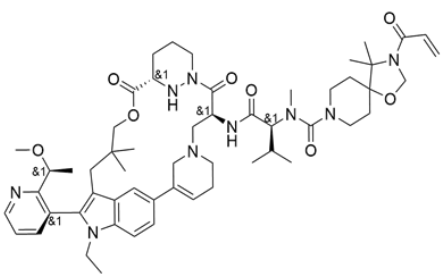
| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A191    |    |
| A192    |    |
| A193    |   |
| A194    |  |
| A195    |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A196    |    |
| A197    |    |
| A198    |   |
| A199    |  |
| A200    |  |

| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| A201    |            |
| A202    |            |
| A203    |            |
| A204    |            |
| A205    |            |

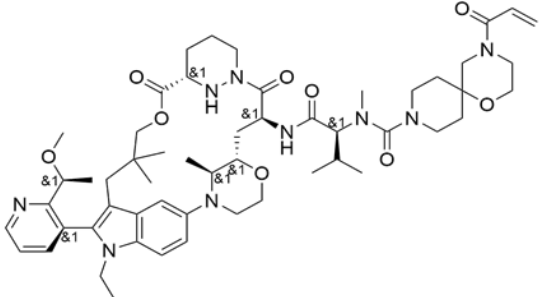
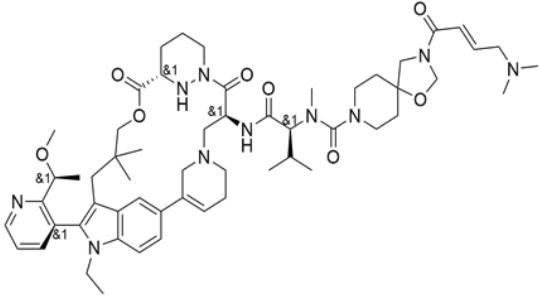
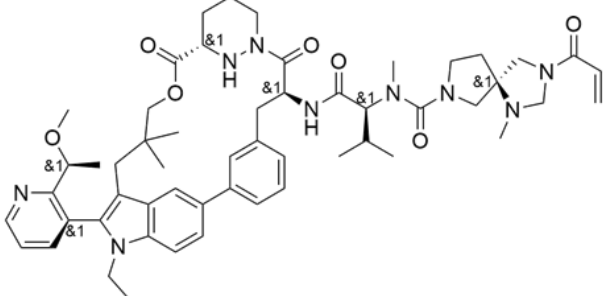
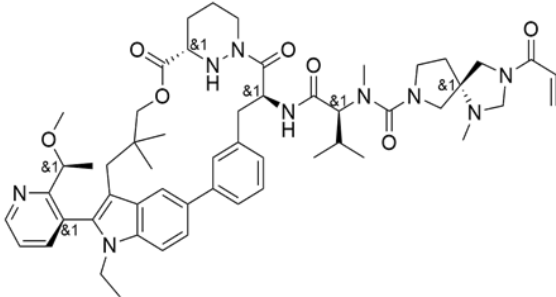
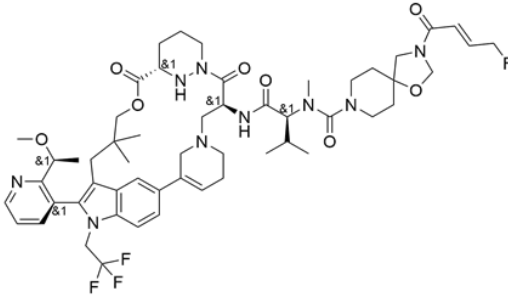




| Ej. n.º | Estructura                                                                                          |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A211    |                   |
| A212    |                   |
| A213    |  <p>asumido</p>  |
| A214    |  <p>asumido</p> |
| A215    |  <p>asumido</p> |

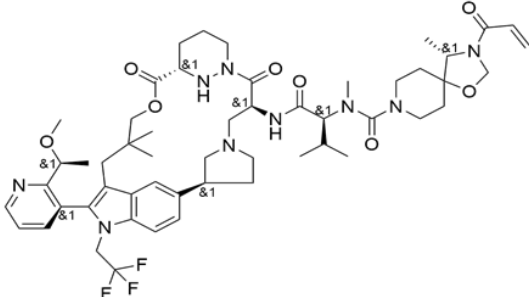
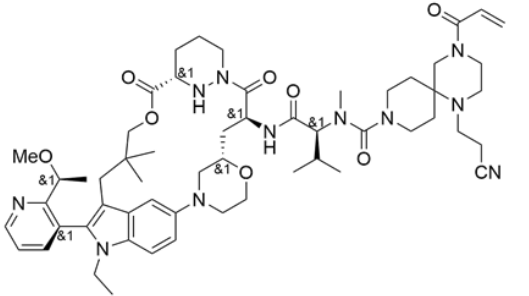
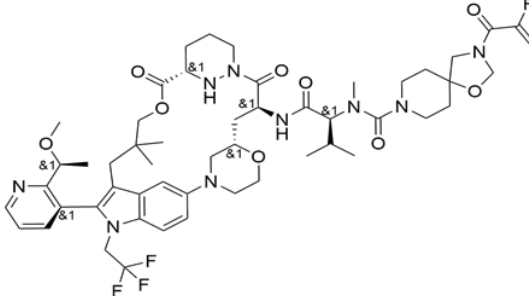
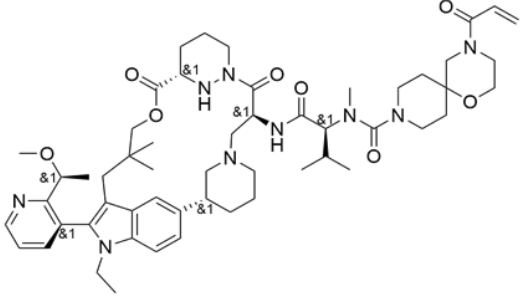
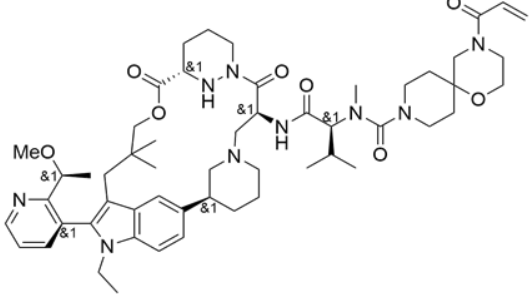


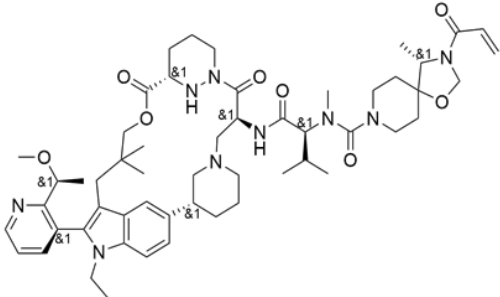
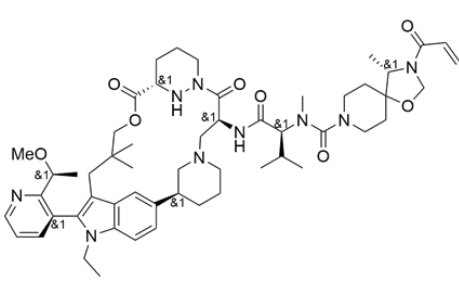
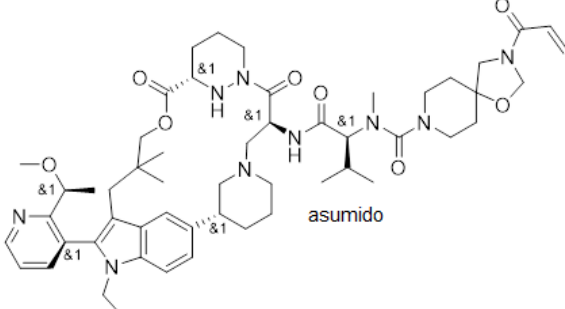
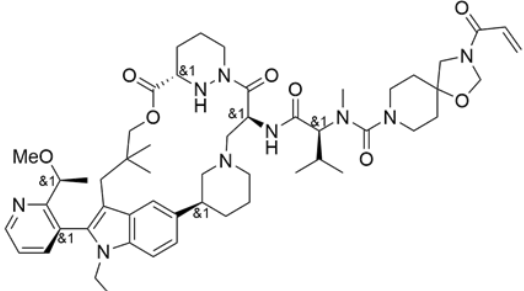
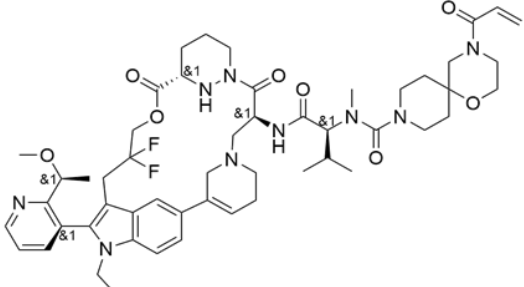
| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| A221    |            |
| A222    |            |
| A223    |            |
| A224    |            |
| A225    |            |

| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A226    |    |
| A227    |    |
| A228    |   |
| A229    |  |
| A230    |  |



| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| A236    |            |
| A237    |            |
| A238    |            |
| A239    |            |
| A240    |            |

| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A241    |    |
| A242    |    |
| A243    |   |
| A244    |  |
| A245    |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A246    |    |
| A247    |    |
| A248    |   |
| A249    |  |
| A250    |  |



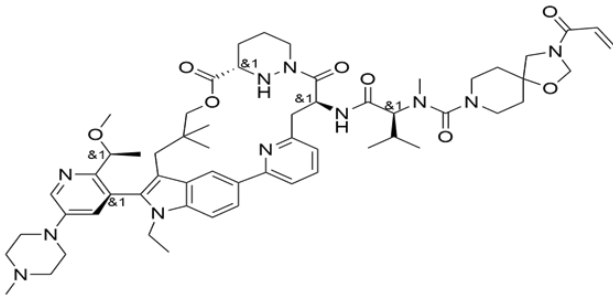
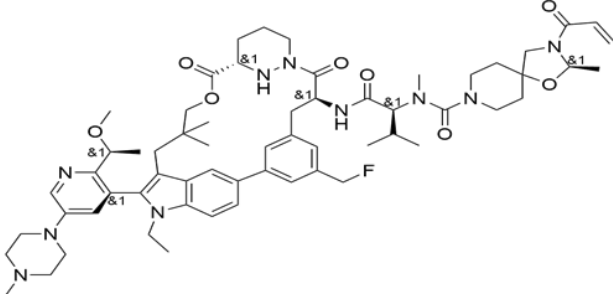
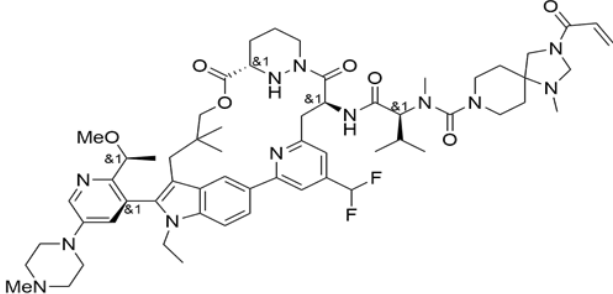
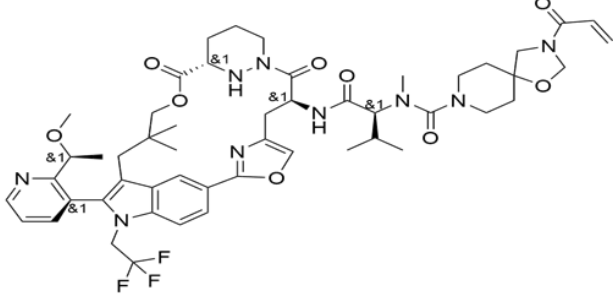
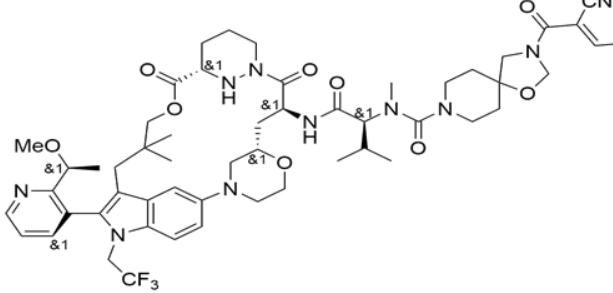


| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| A256    |            |
| A257    |            |
| A258    |            |
| A259    |            |
| A260    |            |

| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| A261    |            |
| A262    |            |
| A263    |            |
| A264    |            |
| A265    |            |

| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| A266    |            |
| A267    |            |
| A268    |            |
| A269    |            |
| A270    |            |

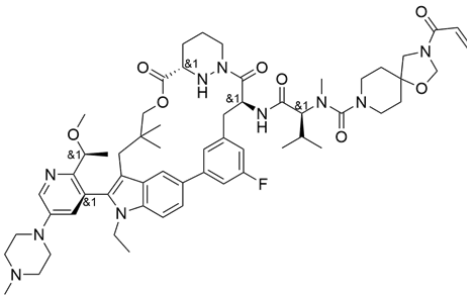
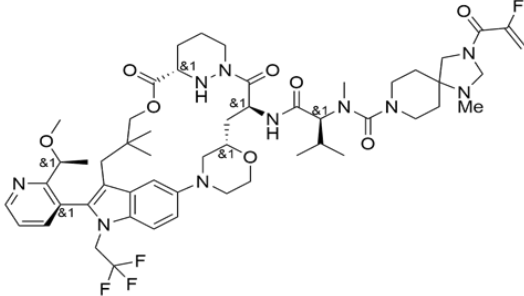
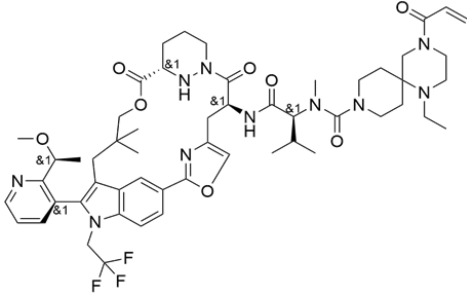
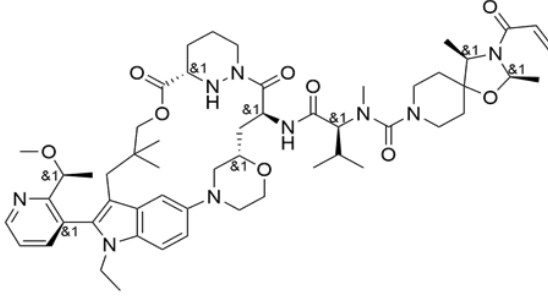
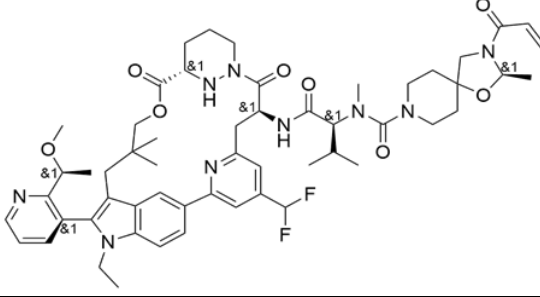


| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A276    |    |
| A277    |    |
| A278    |   |
| A279    |  |
| A280    |  |



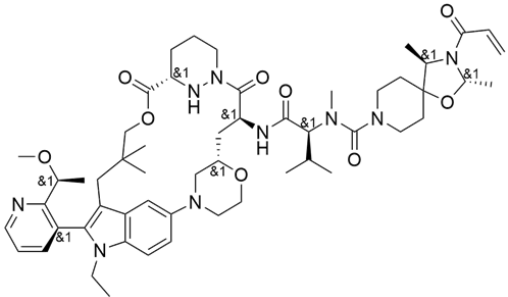
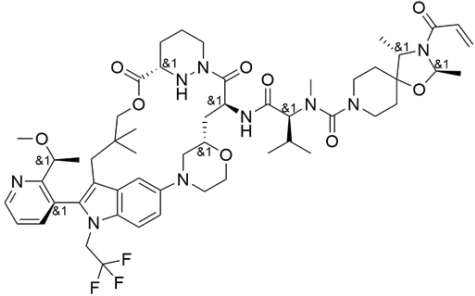
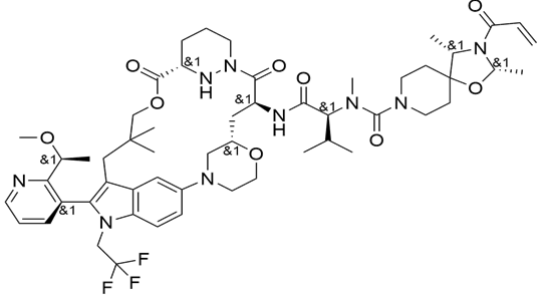
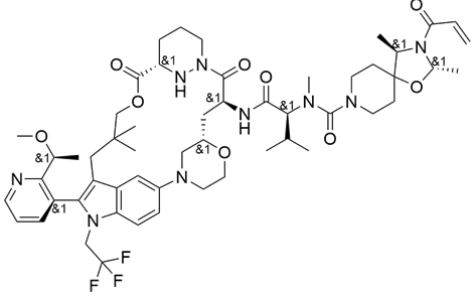
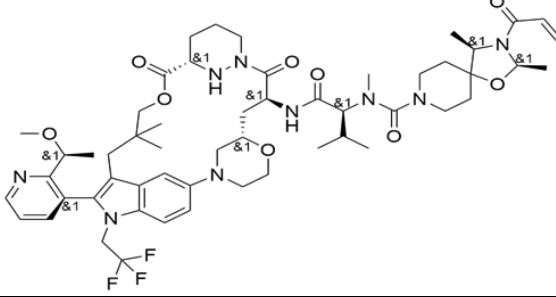
| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| A286    |            |
| A287    |            |
| A288    |            |
| A289    |            |
| A290    |            |



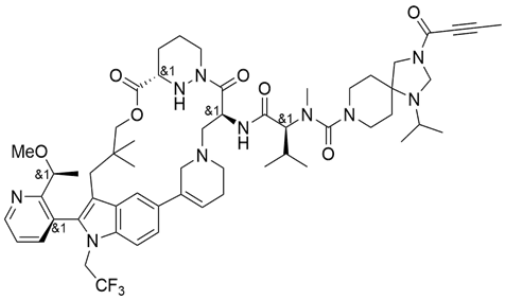
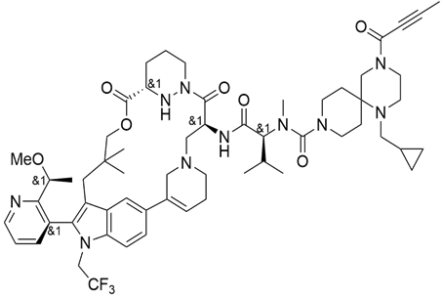
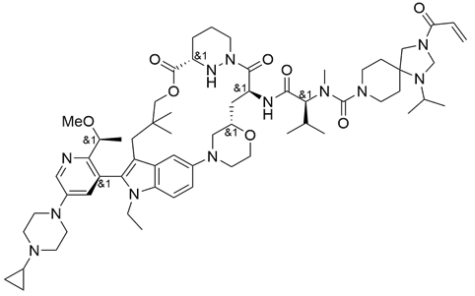
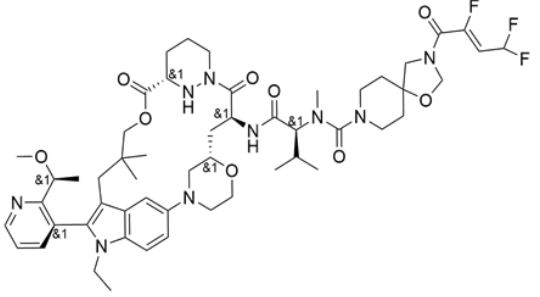
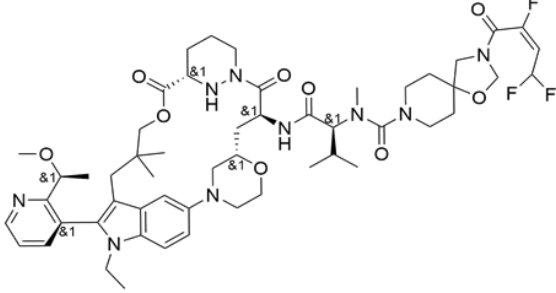
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A291</b> |    |
| <b>A292</b> |    |
| <b>A293</b> |   |
| <b>A294</b> |  |
| <b>A295</b> |  |

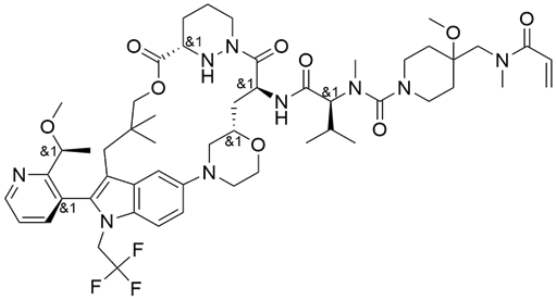
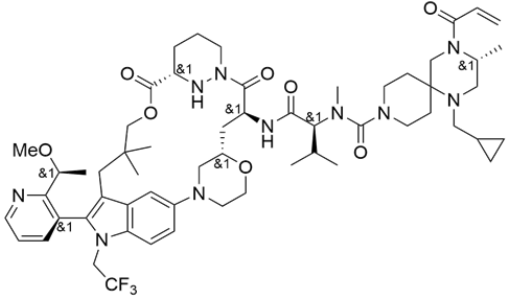
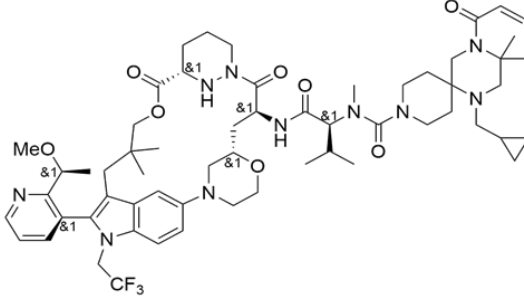
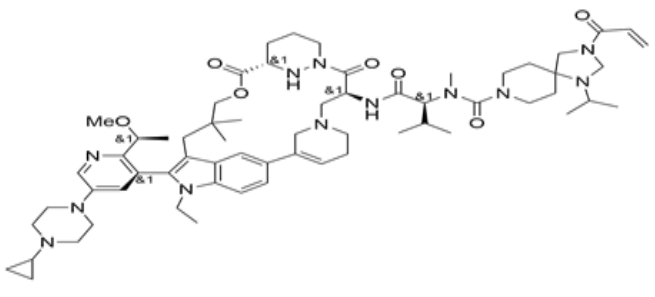
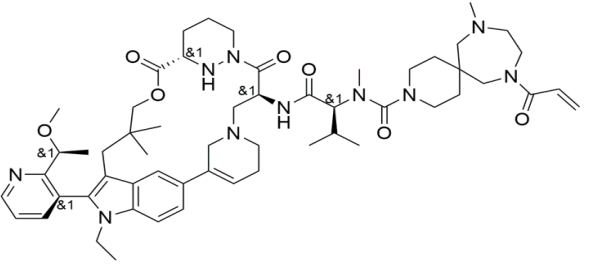


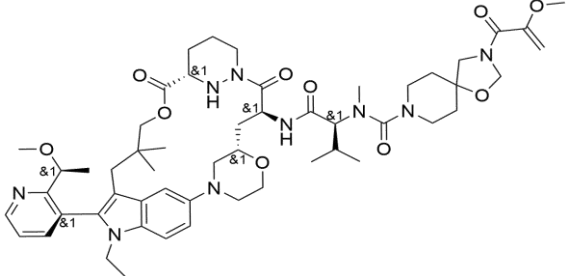
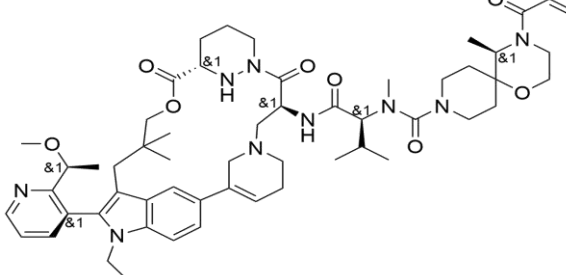
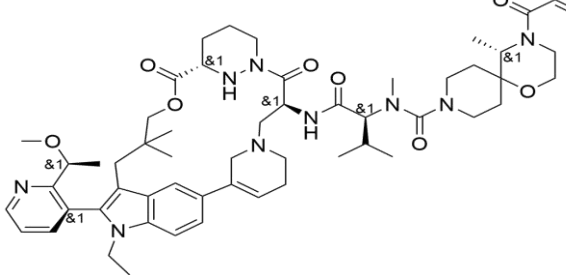
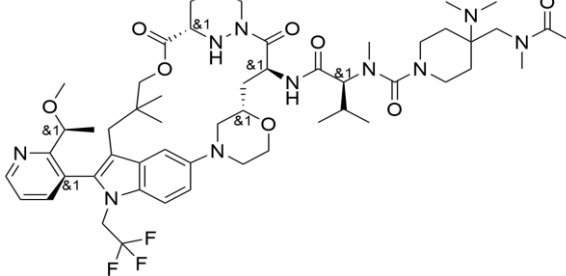
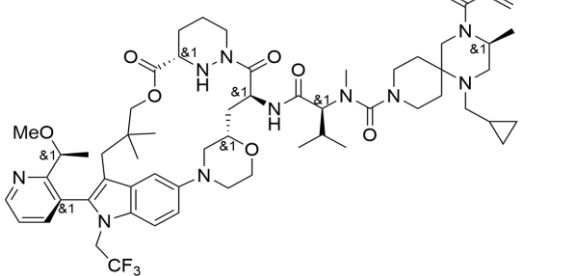
| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| A301    |            |
| A302    |            |
| A303    |            |
| A304    |            |
| A305    |            |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A306</b> |    |
| <b>A307</b> |    |
| <b>A308</b> |   |
| <b>A309</b> |  |
| <b>A310</b> |  |

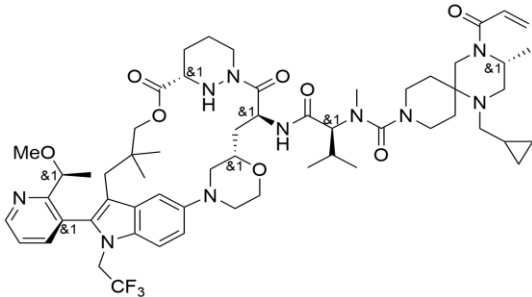
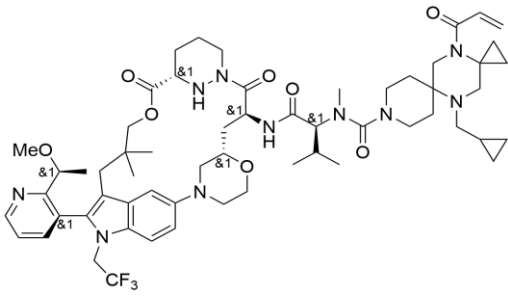
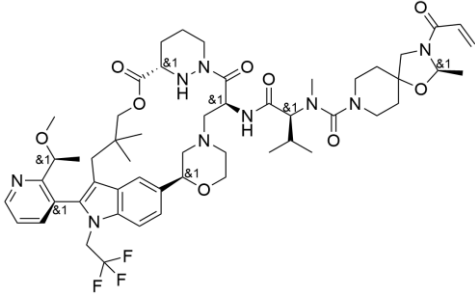
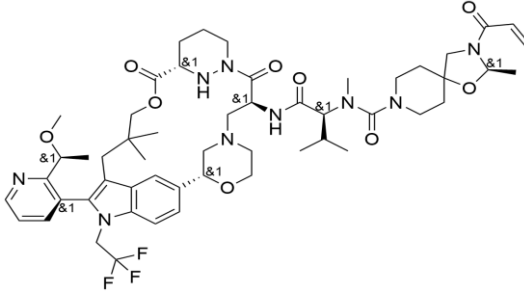
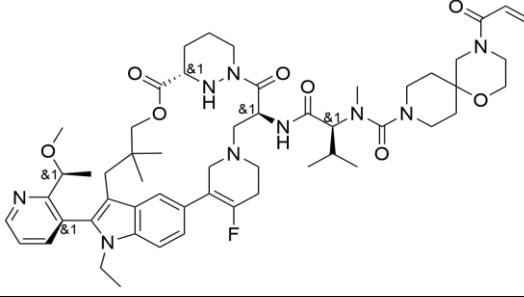
| Ej. n.º     | Estructura |
|-------------|------------|
| <b>A311</b> |            |
| <b>A312</b> |            |
| <b>A313</b> |            |
| <b>A314</b> |            |
| <b>A315</b> |            |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A316</b> |    |
| <b>A317</b> |    |
| <b>A318</b> |   |
| <b>A319</b> |  |
| <b>A320</b> |  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A321</b> |    |
| <b>A322</b> |    |
| <b>A323</b> |   |
| <b>A324</b> |  |
| <b>A325</b> |  |

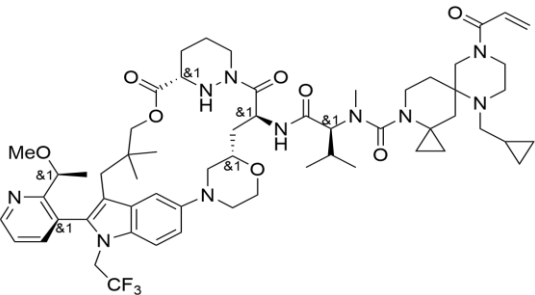
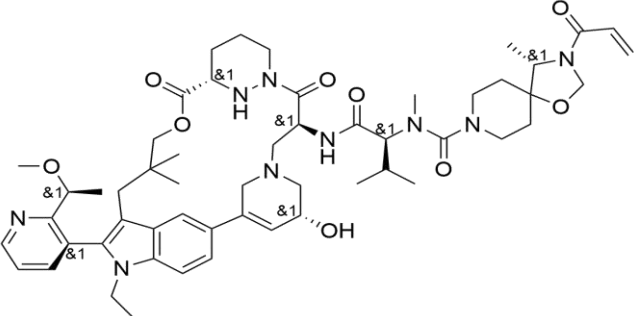
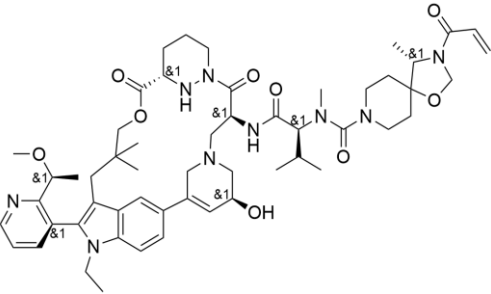
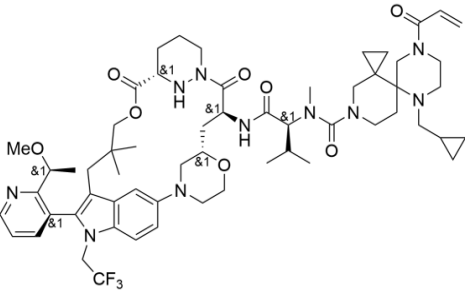
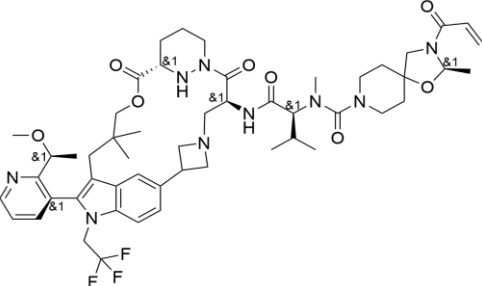
| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A326    |    |
| A327    |    |
| A328    |   |
| A329    |  |
| A330    |  |

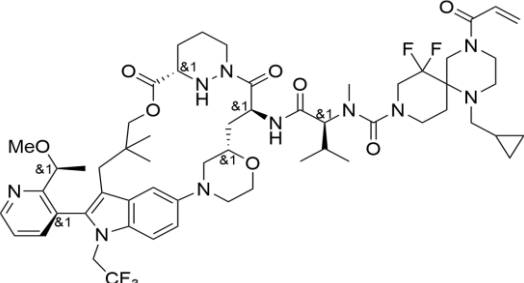
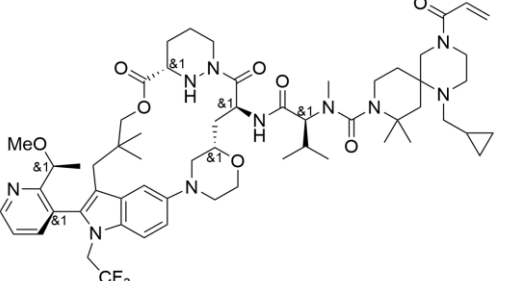
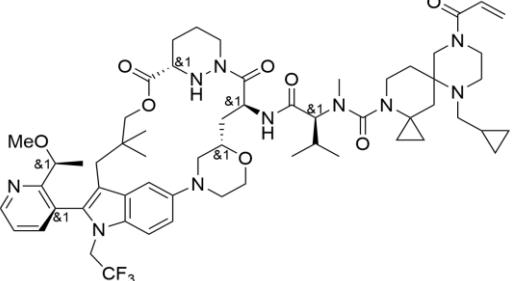
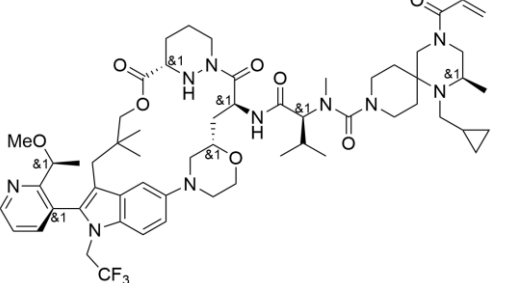
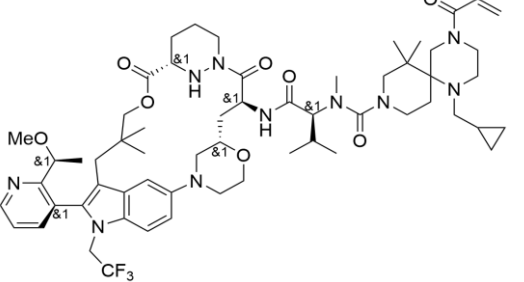


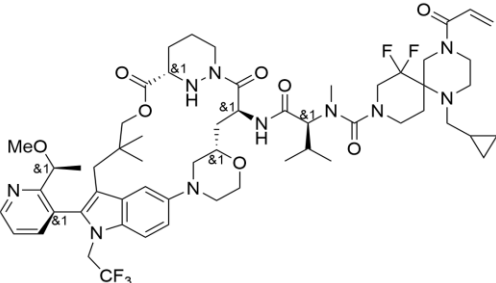
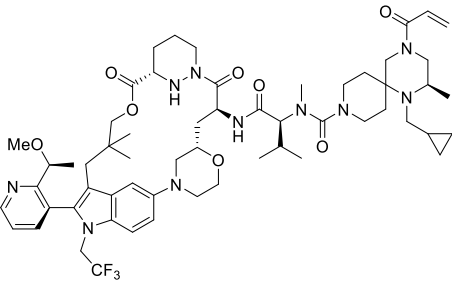
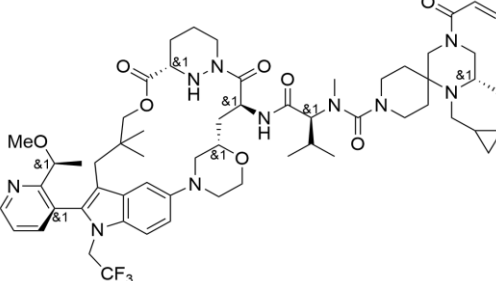
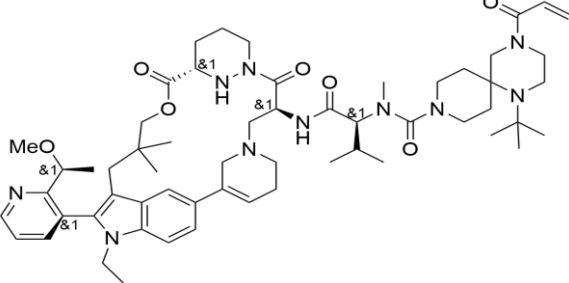
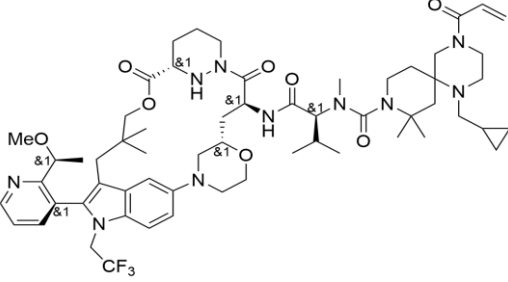
| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A331    |    |
| A332    |    |
| A333    |   |
| A334    |  |
| A335    |  |

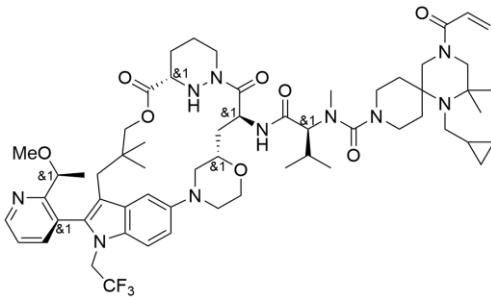
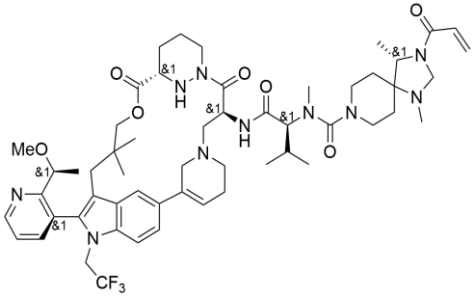
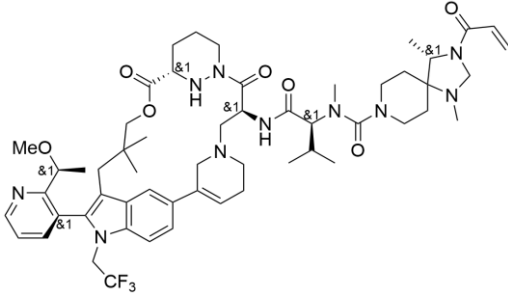
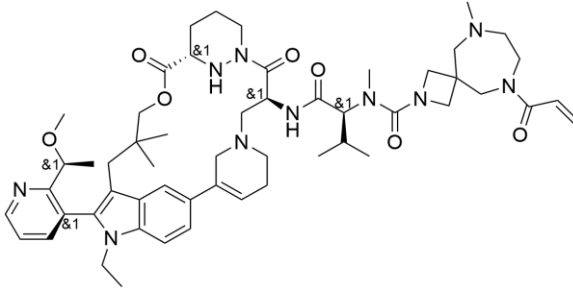
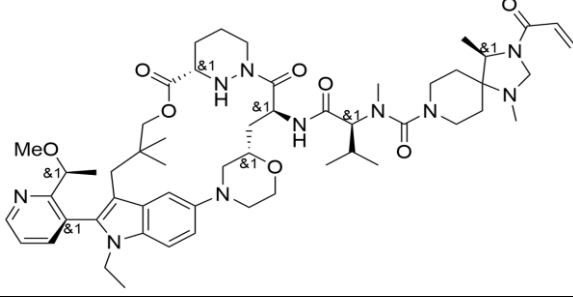
| Ej. n.º     | Estructura |
|-------------|------------|
| <b>A336</b> |            |
| <b>A337</b> |            |
| <b>A338</b> |            |
| <b>A339</b> |            |
| <b>A340</b> |            |

| Ej. n.º     | Estructura |
|-------------|------------|
| <b>A341</b> |            |
| <b>A342</b> |            |
| <b>A343</b> |            |
| <b>A344</b> |            |
| <b>A345</b> |            |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A346</b> |    |
| <b>A347</b> |    |
| <b>A348</b> |   |
| <b>A349</b> |  |
| <b>A350</b> |  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A351</b> |    |
| <b>A352</b> |    |
| <b>A353</b> |   |
| <b>A354</b> |  |
| <b>A355</b> |  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A356</b> |    |
| <b>A357</b> |    |
| <b>A358</b> |   |
| <b>A359</b> |  |
| <b>A360</b> |  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A361</b> |  <p>Chemical structure of A361: A complex molecule featuring a central indole ring system. The indole nitrogen is substituted with a trifluoromethyl group (CF<sub>3</sub>). The 2-position of the indole ring is substituted with a methoxy group (MeO). The 3-position is substituted with a side chain containing a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a side chain containing a carbamate group, which is linked to a side chain containing a carbamate group, which is linked to a side chain containing a carbamate group. The molecule also features a cyclopropyl group and a vinyl group.</p>   |
| <b>A362</b> |  <p>Chemical structure of A362: A complex molecule featuring a central indole ring system. The indole nitrogen is substituted with a trifluoromethyl group (CF<sub>3</sub>). The 2-position of the indole ring is substituted with a methoxy group (MeO). The 3-position is substituted with a side chain containing a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a side chain containing a carbamate group, which is linked to a side chain containing a carbamate group, which is linked to a side chain containing a carbamate group. The molecule also features a cyclopropyl group and a vinyl group.</p>   |
| <b>A363</b> |  <p>Chemical structure of A363: A complex molecule featuring a central indole ring system. The indole nitrogen is substituted with a trifluoromethyl group (CF<sub>3</sub>). The 2-position of the indole ring is substituted with a methoxy group (MeO). The 3-position is substituted with a side chain containing a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a side chain containing a carbamate group, which is linked to a side chain containing a carbamate group, which is linked to a side chain containing a carbamate group. The molecule also features a cyclopropyl group and a vinyl group.</p>  |
| <b>A364</b> |  <p>Chemical structure of A364: A complex molecule featuring a central indole ring system. The indole nitrogen is substituted with a trifluoromethyl group (CF<sub>3</sub>). The 2-position of the indole ring is substituted with a methoxy group (MeO). The 3-position is substituted with a side chain containing a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a side chain containing a carbamate group, which is linked to a side chain containing a carbamate group, which is linked to a side chain containing a carbamate group. The molecule also features a cyclopropyl group and a vinyl group.</p> |
| <b>A365</b> |  <p>Chemical structure of A365: A complex molecule featuring a central indole ring system. The indole nitrogen is substituted with a trifluoromethyl group (CF<sub>3</sub>). The 2-position of the indole ring is substituted with a methoxy group (MeO). The 3-position is substituted with a side chain containing a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a side chain containing a carbamate group, which is linked to a side chain containing a carbamate group, which is linked to a side chain containing a carbamate group. The molecule also features a cyclopropyl group and a vinyl group.</p> |

| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| A366    |            |
| A367    |            |
| A368    |            |

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención es un compuesto seleccionado de la Tabla 2, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención es un compuesto seleccionado de la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable o un atropisómero de este.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención no es un compuesto seleccionado de la Tabla 2. En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención no es un compuesto seleccionado de la Tabla 2, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención no es un compuesto seleccionado de la Tabla 2, o una sal o atropisómero farmacéuticamente aceptable de este.

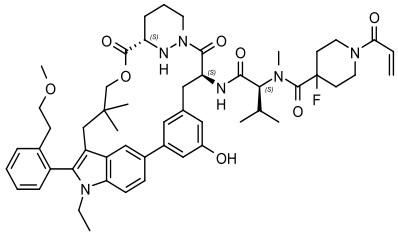
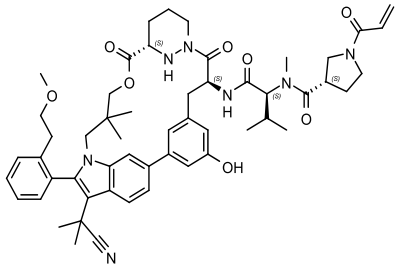
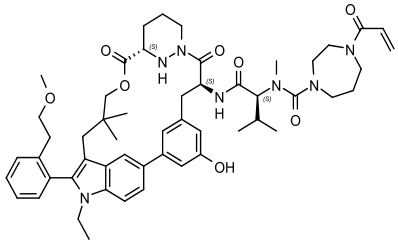
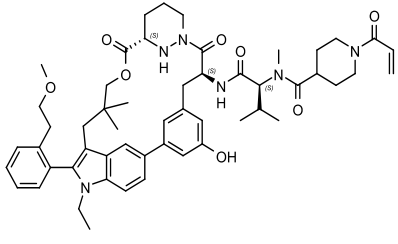
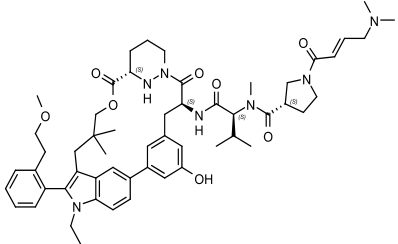
**Tabla 2: Determinados compuestos**

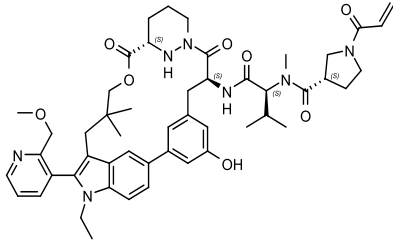
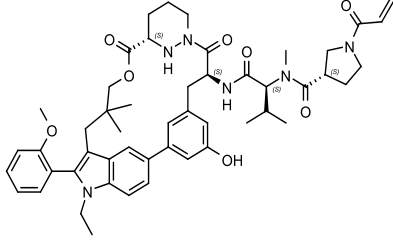
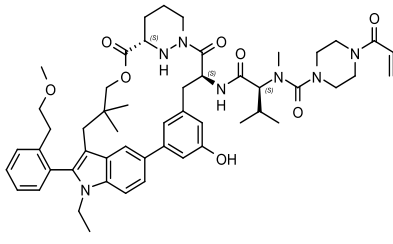
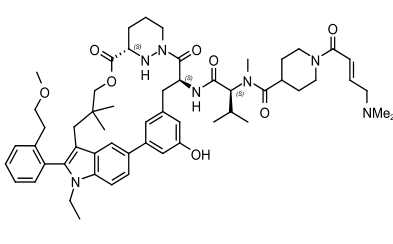
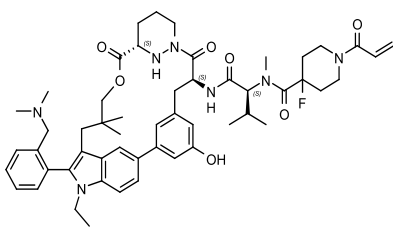
| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
|---------|------------|



| Ej. n.º   | Estructura |
|-----------|------------|
| <b>B1</b> |            |
| <b>B2</b> |            |
| <b>B3</b> |            |
| <b>B4</b> |            |
| <b>B5</b> |            |

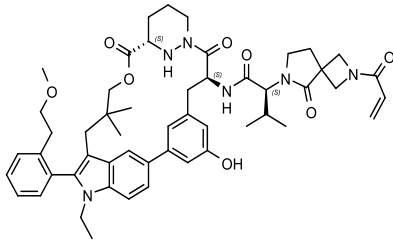
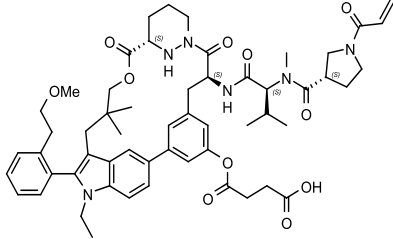
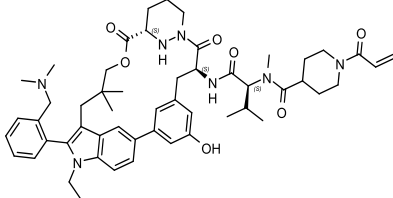
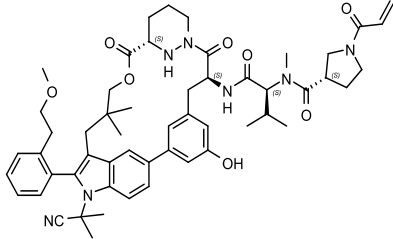
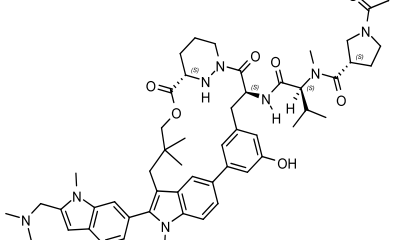


| Ej. n.º    | Estructura                                                                          |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B11</b> |    |
| <b>B12</b> |    |
| <b>B13</b> |   |
| <b>B14</b> |  |
| <b>B15</b> |  |

| Ej. n.º    | Estructura                                                                          |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B16</b> |    |
| <b>B17</b> |    |
| <b>B18</b> |   |
| <b>B19</b> |  |
| <b>B20</b> |  |



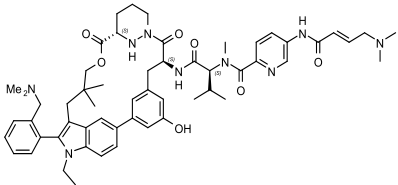
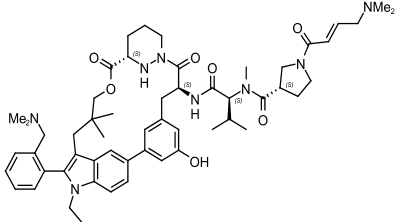
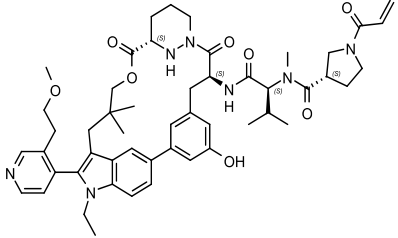
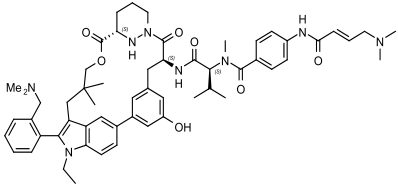
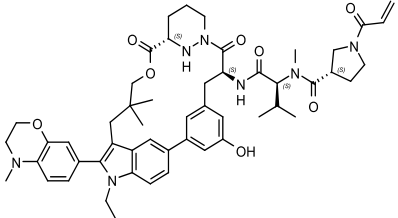
| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| B26     |            |
| B27     |            |
| B28     |            |
| B29     |            |
| B30     |            |

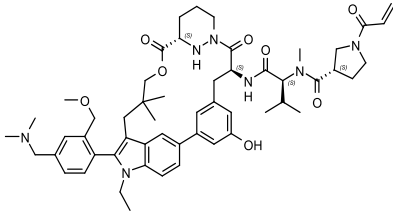
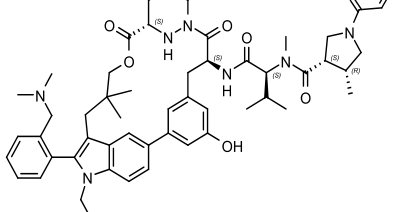
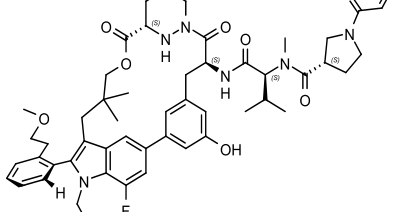
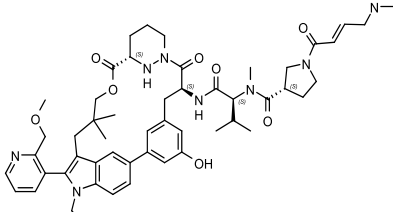
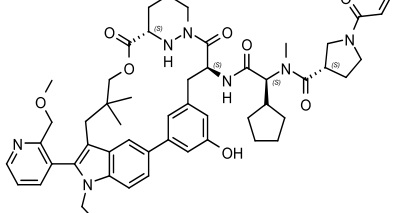
| Ej. n.º    | Estructura                                                                          |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B31</b> |    |
| <b>B32</b> |    |
| <b>B33</b> |   |
| <b>B34</b> |  |
| <b>B35</b> |  |

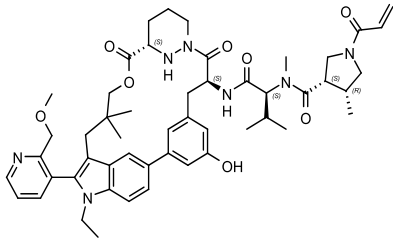
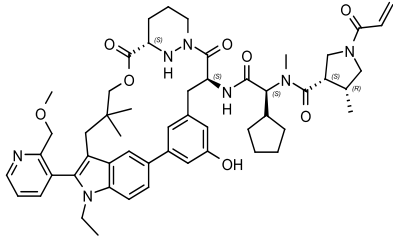
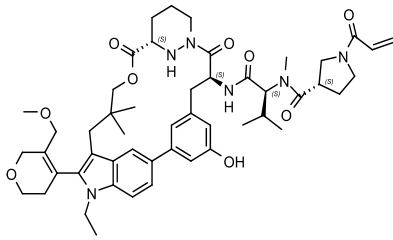
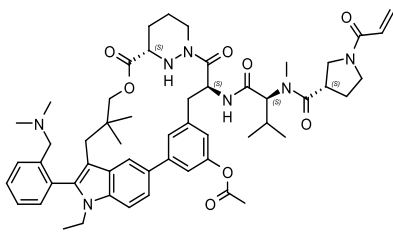
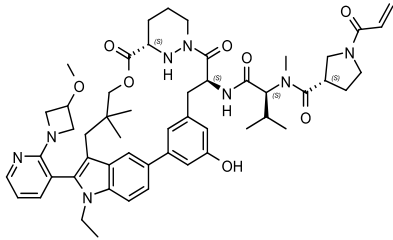
| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| B36     |            |
| B37     |            |
| B38     |            |
| B39     |            |
| B40     |            |





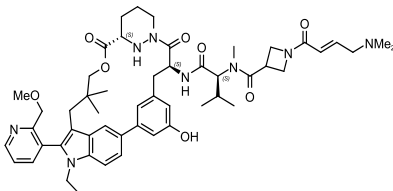
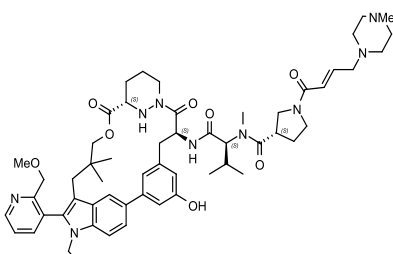
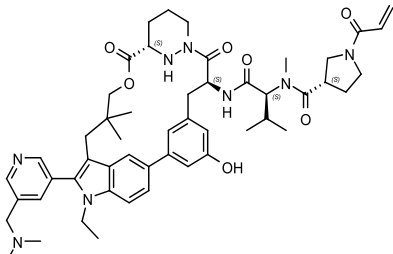
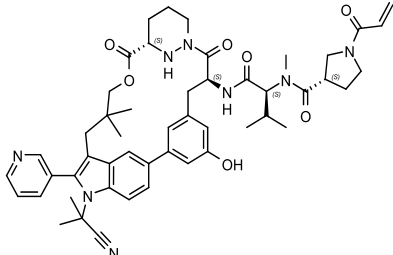
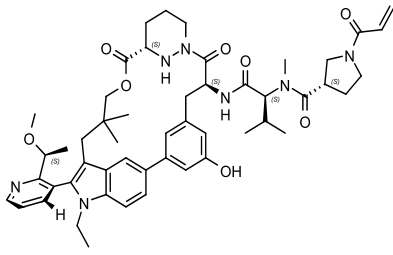
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B46     |    |
| B47     |    |
| B48     |   |
| B49     |  |
| B50     |  |

| Ej. n.º    | Estructura                                                                          |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B51</b> |    |
| <b>B52</b> |    |
| <b>B53</b> |   |
| <b>B54</b> |  |
| <b>B55</b> |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B56     |    |
| B57     |    |
| B58     |   |
| B59     |  |
| B60     |  |

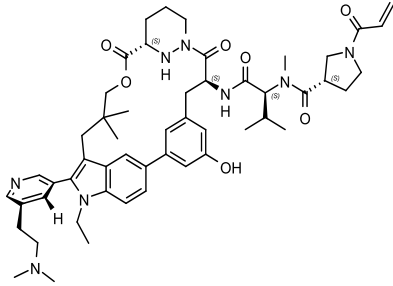
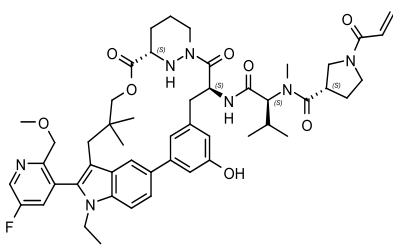
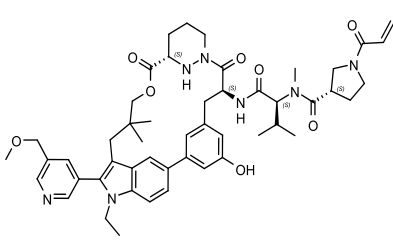
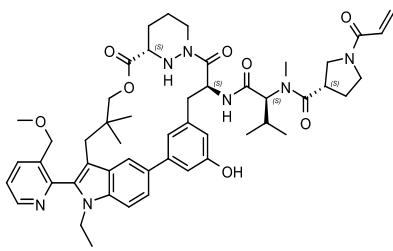
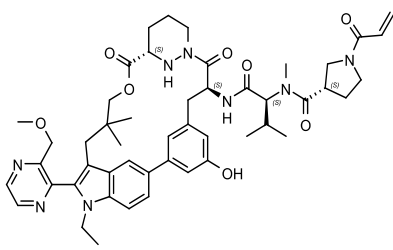


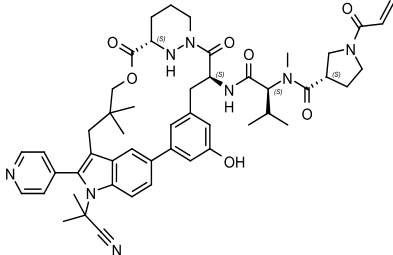
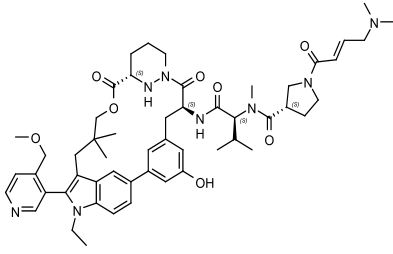
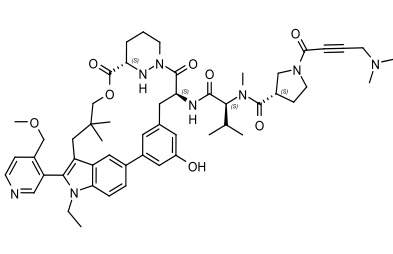
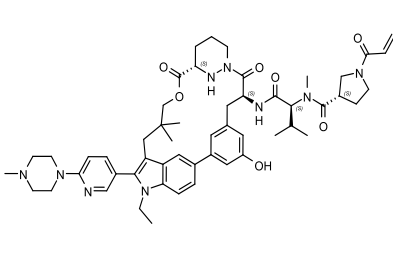
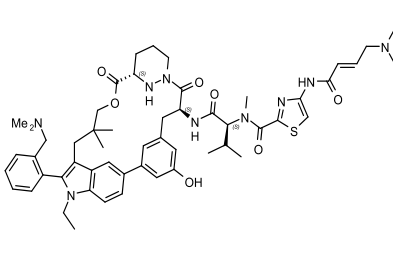
| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| B66     |            |
| B67     |            |
| B68     |            |
| B69     |            |
| B70     |            |

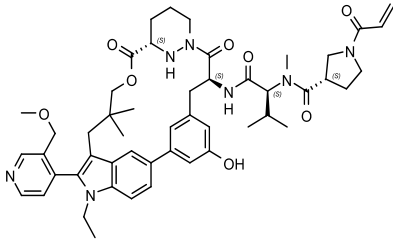
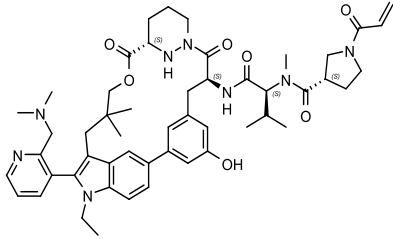
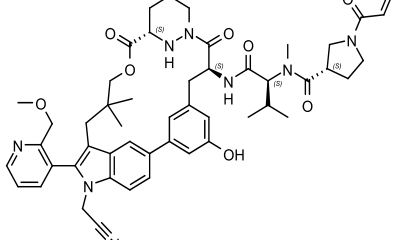
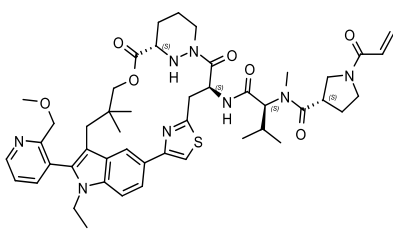
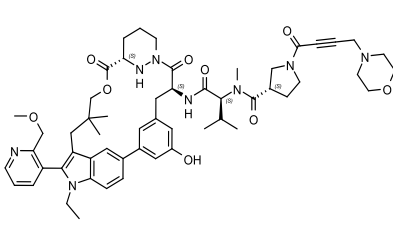
| Ej. n.º    | Estructura                                                                          |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B71</b> |    |
| <b>B72</b> |    |
| <b>B73</b> |   |
| <b>B74</b> |  |
| <b>B75</b> |  |

| Ej. n.º    | Estructura |
|------------|------------|
| <b>B76</b> |            |
| <b>B77</b> |            |
| <b>B78</b> |            |
| <b>B79</b> |            |
| <b>B80</b> |            |



| Ej. n.º    | Estructura                                                                          |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B81</b> |    |
| <b>B82</b> |    |
| <b>B83</b> |   |
| <b>B84</b> |  |
| <b>B85</b> |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B86     |    |
| B87     |    |
| B88     |   |
| B89     |  |
| B90     |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B91     |    |
| B92     |    |
| B93     |   |
| B94     |  |
| B95     |  |



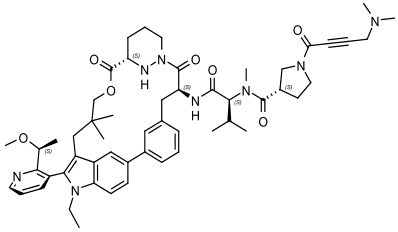
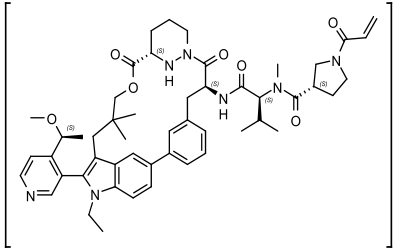
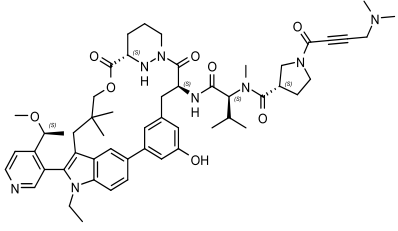
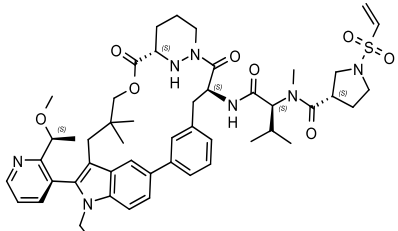
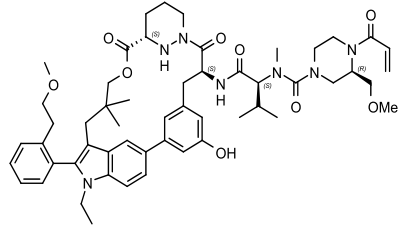


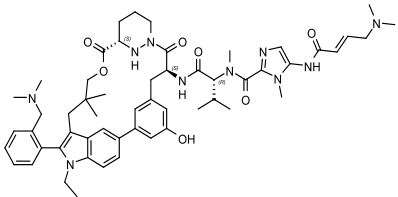
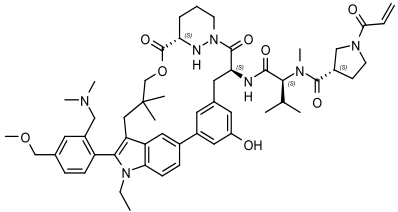
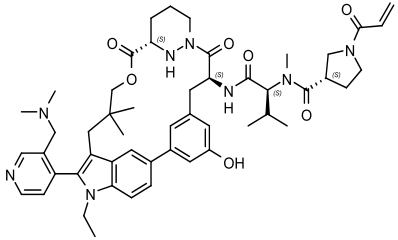
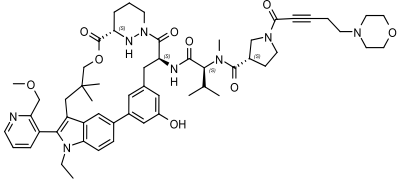
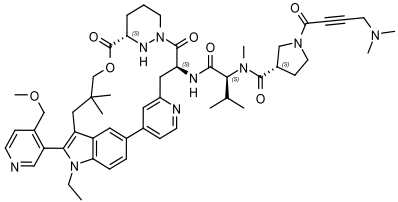
| Ej. n.º     | Estructura |
|-------------|------------|
| <b>B106</b> |            |
| <b>B107</b> |            |
| <b>B108</b> |            |
| <b>B109</b> |            |
| <b>B110</b> |            |

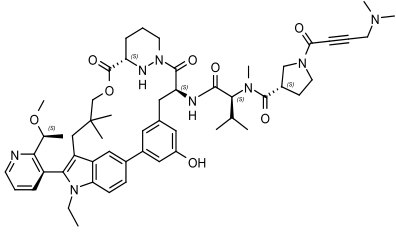
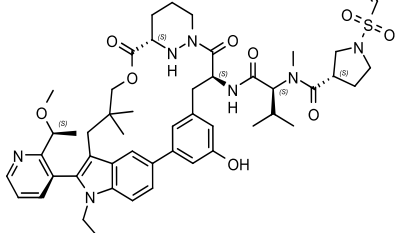
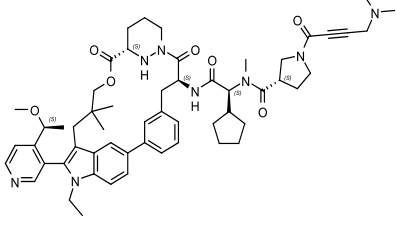
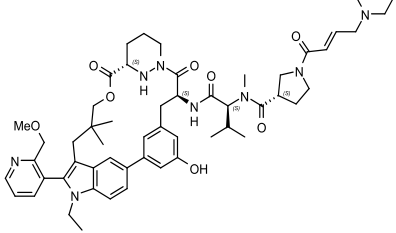
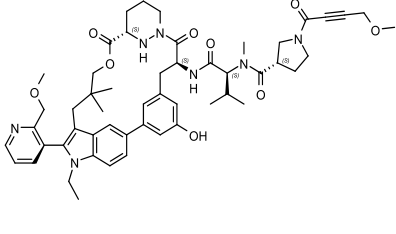


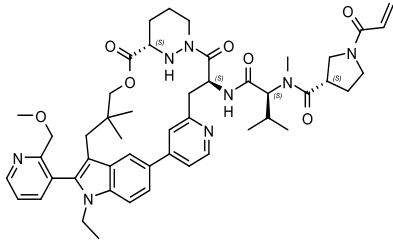
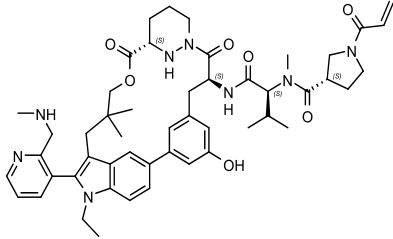
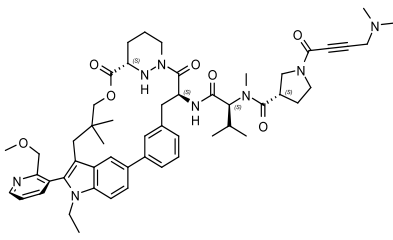
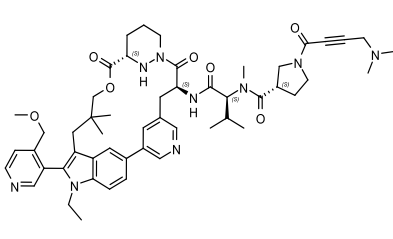
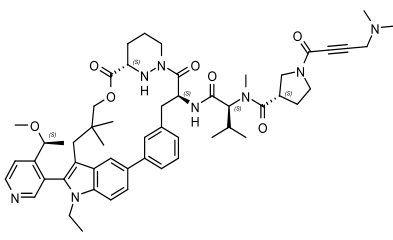
| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| B116    |            |
| B117    |            |
| B118    |            |
| B119    |            |
| B120    |            |

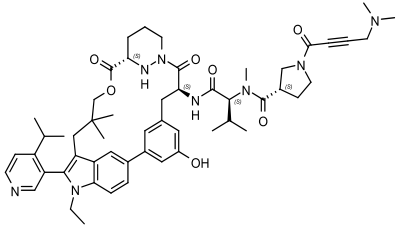
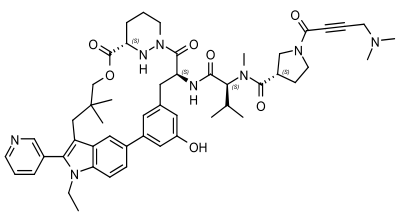
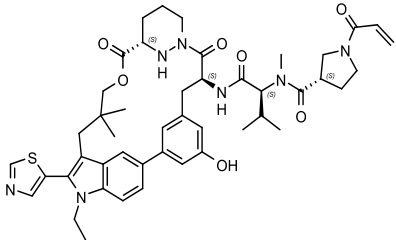
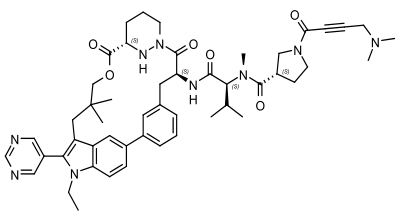
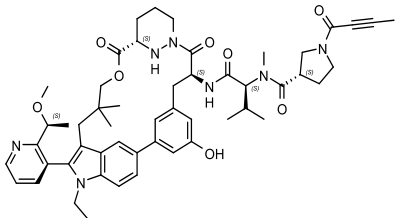


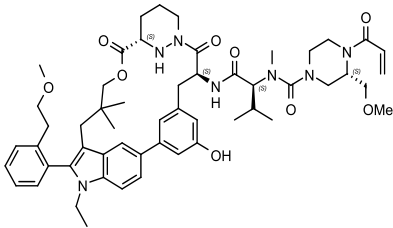
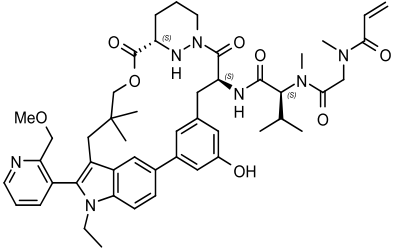
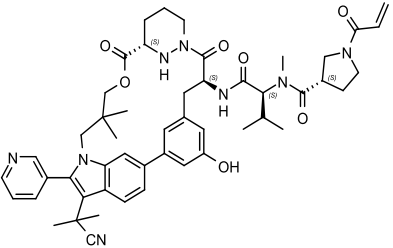
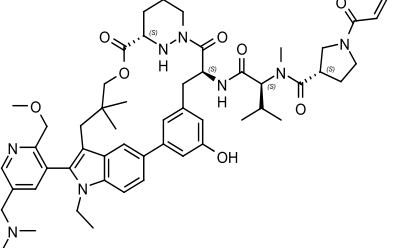
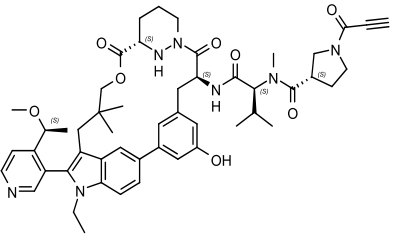
| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B121</b> |    |
| <b>B122</b> |    |
| <b>B123</b> |   |
| <b>B124</b> |  |
| <b>B125</b> |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B126    |    |
| B127    |    |
| B128    |   |
| B129    |  |
| B130    |  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B131</b> |    |
| <b>B132</b> |    |
| <b>B133</b> |   |
| <b>B134</b> |  |
| <b>B135</b> |  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B136</b> |    |
| <b>B137</b> |    |
| <b>B138</b> |   |
| <b>B139</b> |  |
| <b>B140</b> |  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B141</b> |    |
| <b>B142</b> |    |
| <b>B143</b> |   |
| <b>B144</b> |  |
| <b>B145</b> |  |

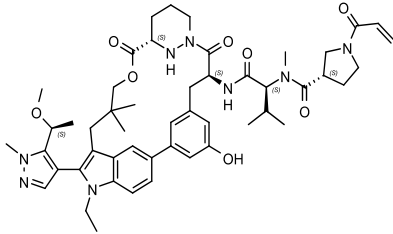
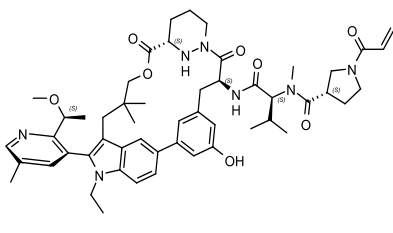
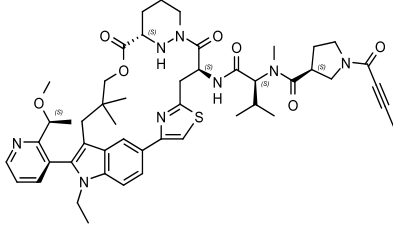
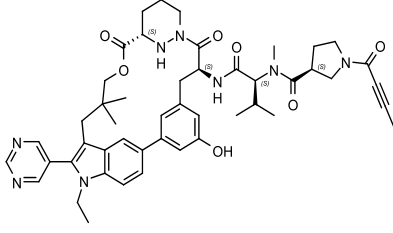
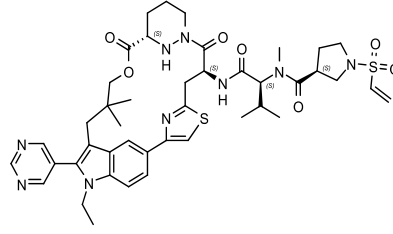
| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B146</b> |    |
| <b>B147</b> |    |
| <b>B148</b> |   |
| <b>B149</b> |  |
| <b>B150</b> |  |

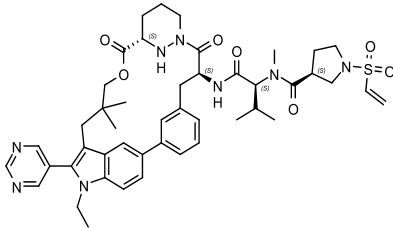
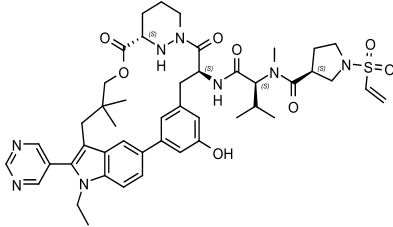
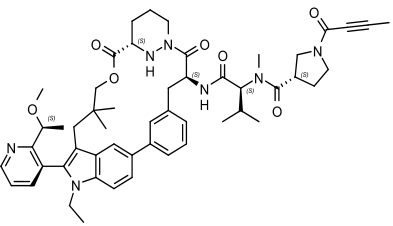
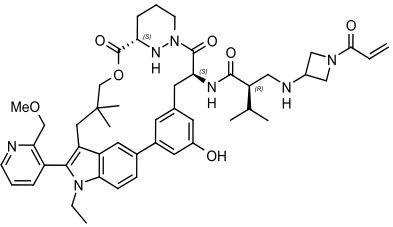
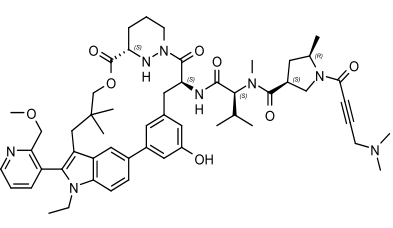
| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| B151    |            |
| B152    |            |
| B153    |            |
| B154    |            |
| B155    |            |

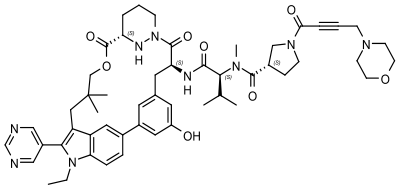
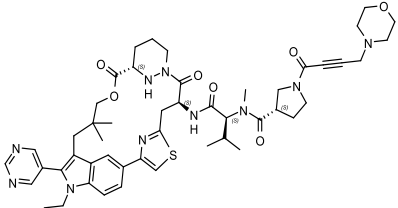
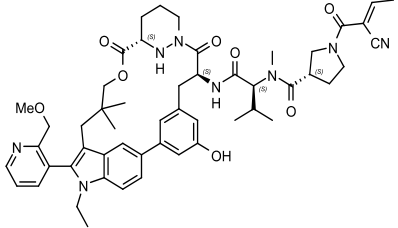
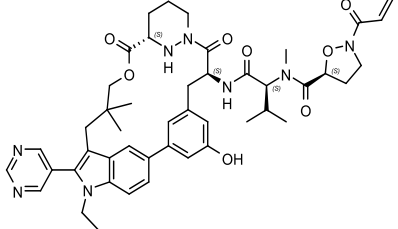
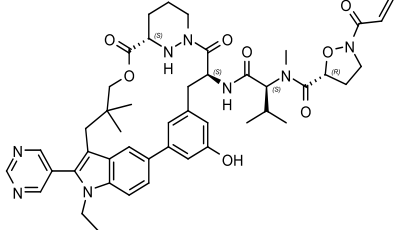


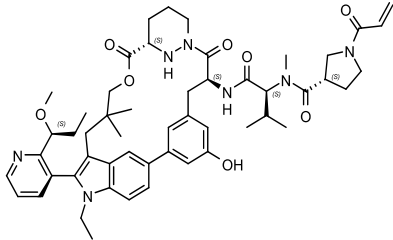
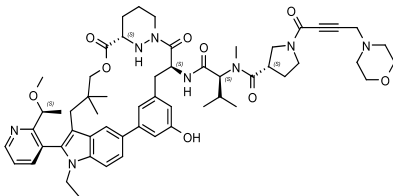
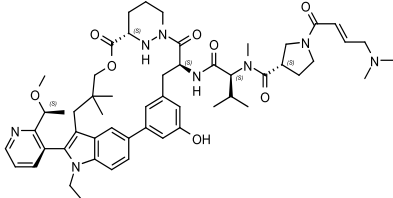
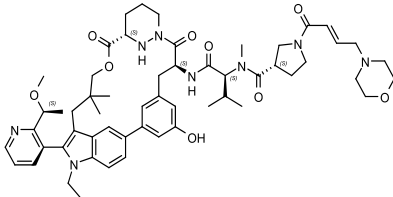
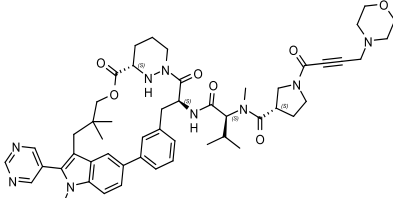


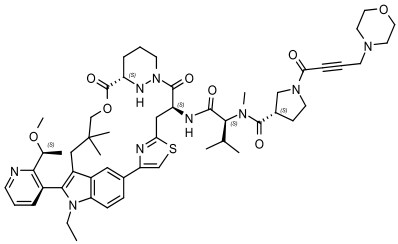
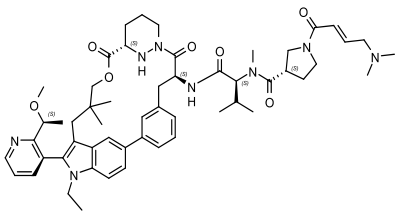
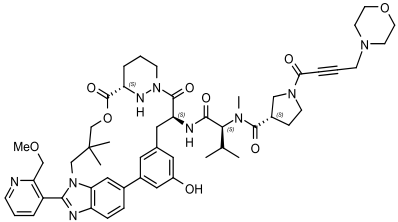
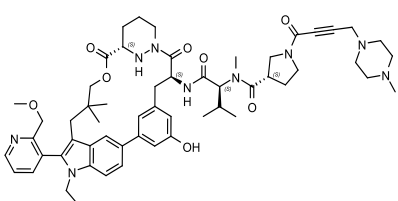
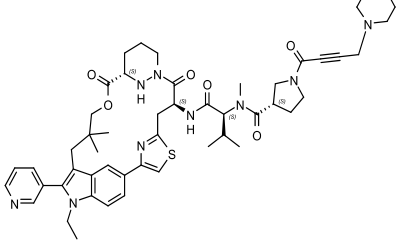
| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| B161    |            |
| B162    |            |
| B163    |            |
| B164    |            |
| B165    |            |

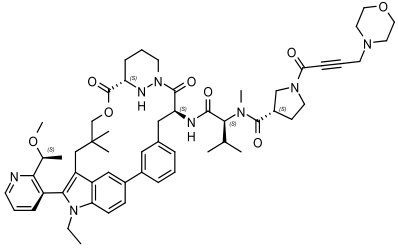
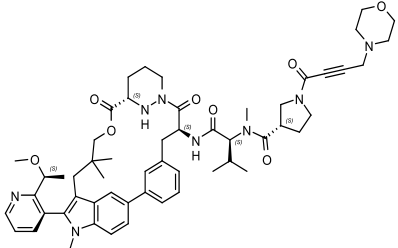
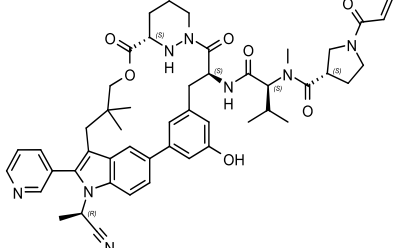
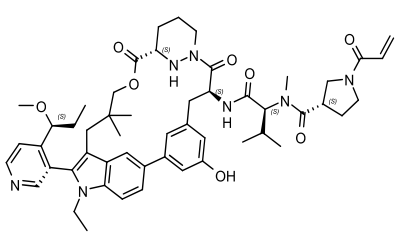
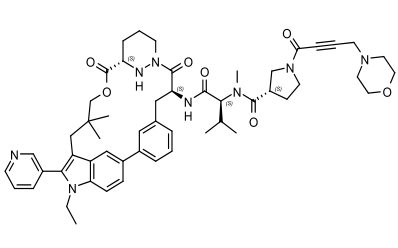
| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B166</b> |    |
| <b>B167</b> |    |
| <b>B168</b> |   |
| <b>B169</b> |  |
| <b>B170</b> |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B171    |    |
| B172    |    |
| B173    |   |
| B174    |  |
| B175    |  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B176</b> |    |
| <b>B177</b> |    |
| <b>B178</b> |   |
| <b>B179</b> |  |
| <b>B180</b> |  |

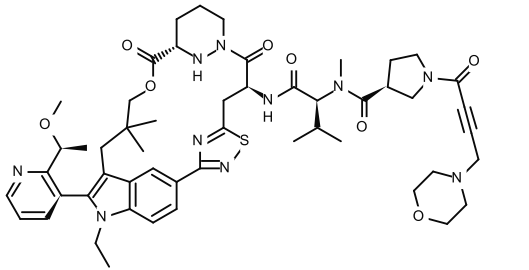
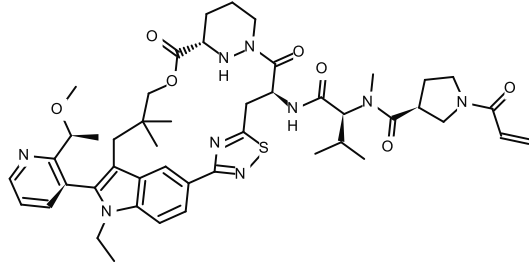
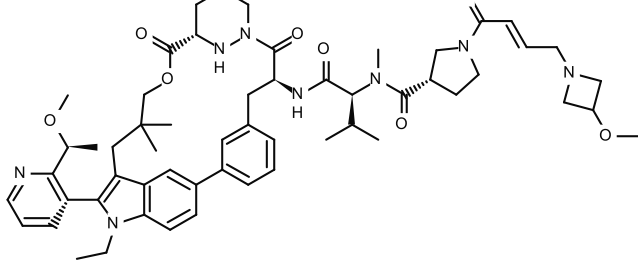
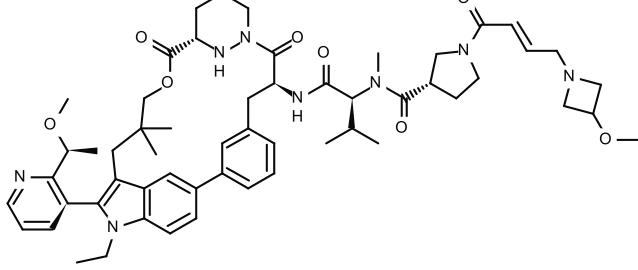
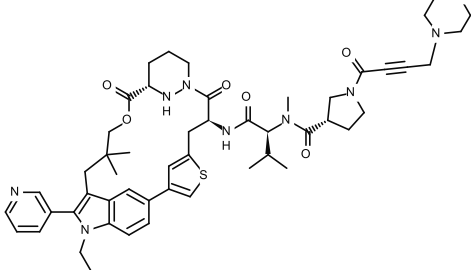
| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B181</b> |    |
| <b>B182</b> |    |
| <b>B183</b> |   |
| <b>B184</b> |  |
| <b>B185</b> |  |

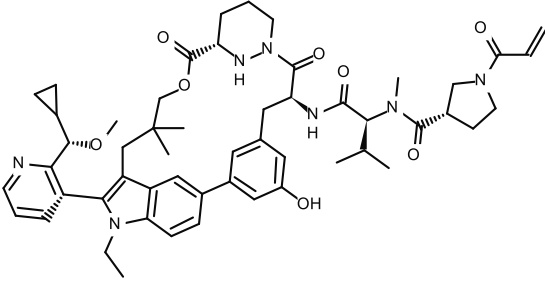
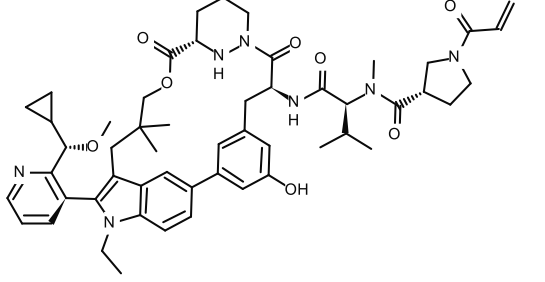
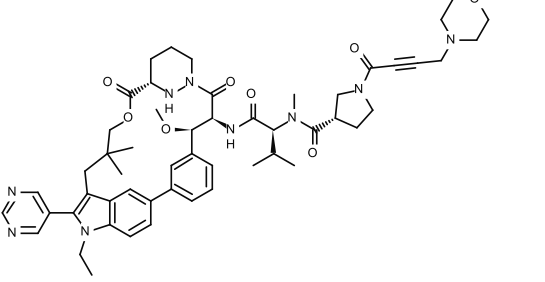
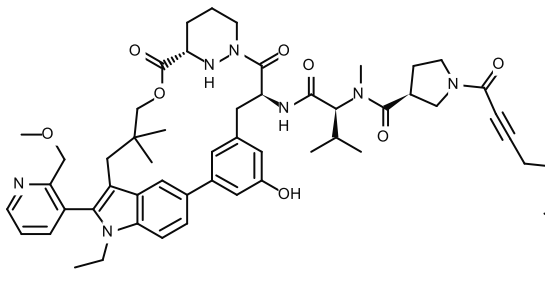
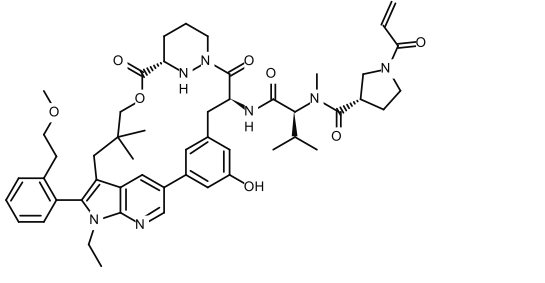
| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B186</b> |    |
| <b>B187</b> |    |
| <b>B188</b> |   |
| <b>B189</b> |  |
| <b>B190</b> |  |

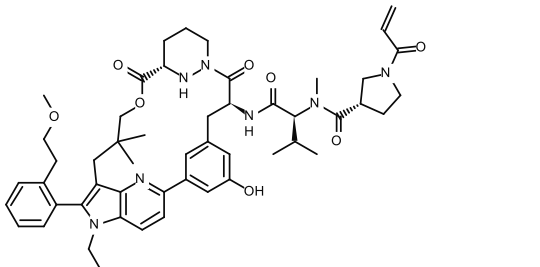
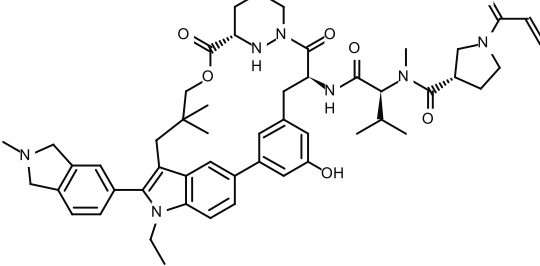
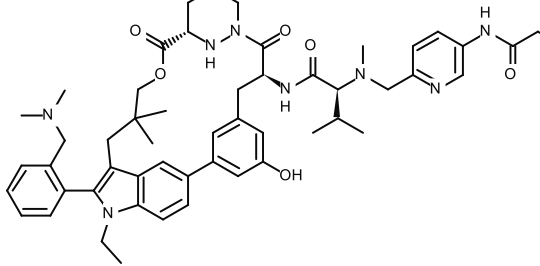
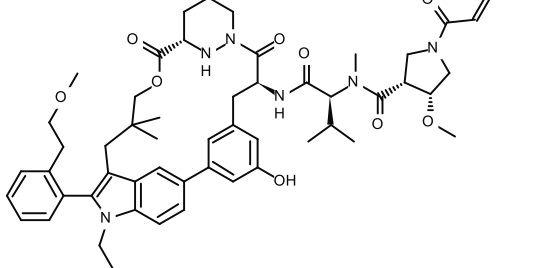
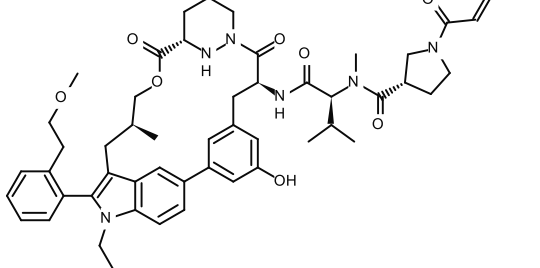
| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B191</b> |    |
| <b>B192</b> |    |
| <b>B193</b> |   |
| <b>B194</b> |  |
| <b>B195</b> |  |

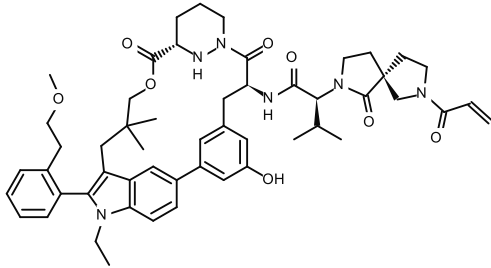
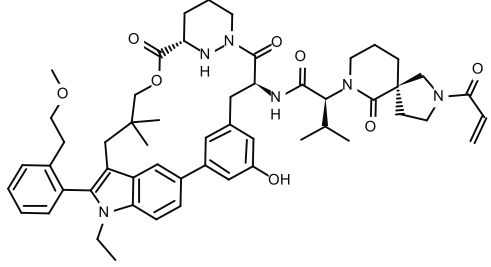
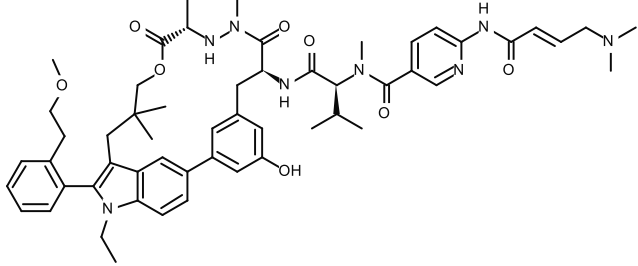
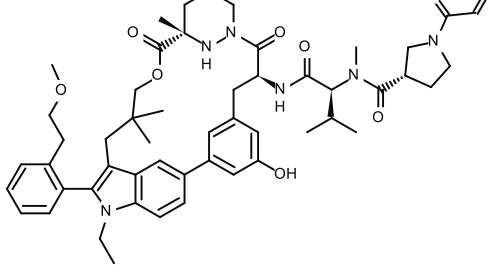
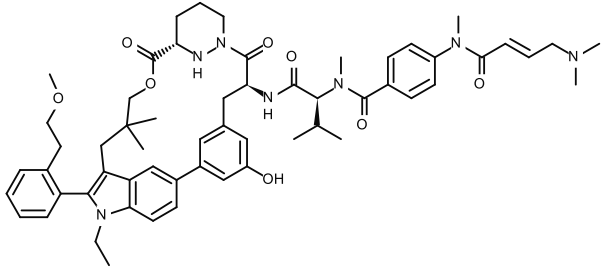




| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| B201    |    |
| B202    |    |
| B203    |   |
| B204    |  |
| B205    |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| B206    |    |
| B207    |    |
| B208    |   |
| B209    |  |
| B210    |  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B211</b> |    |
| <b>B212</b> |    |
| <b>B213</b> |   |
| <b>B214</b> |  |
| <b>B215</b> |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| B216    |    |
| B217    |    |
| B218    |   |
| B219    |  |
| B220    |  |

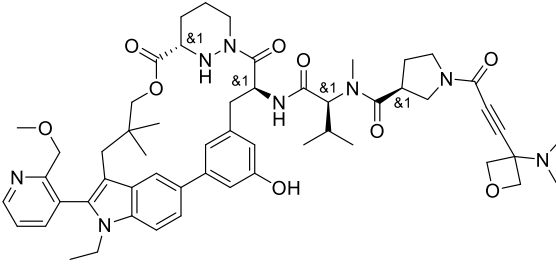
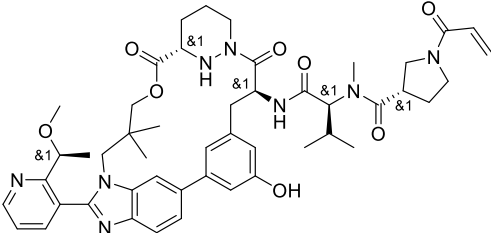
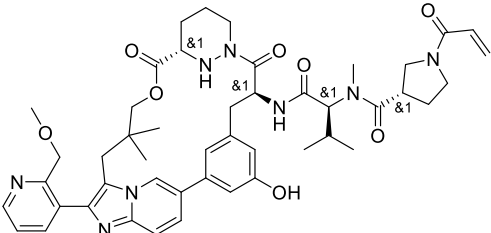
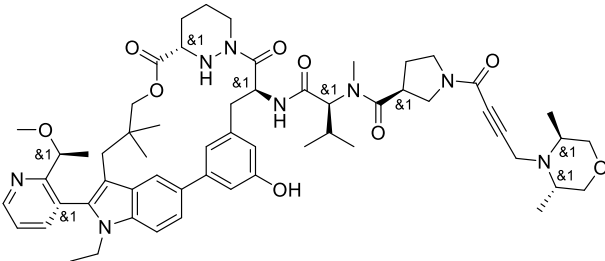
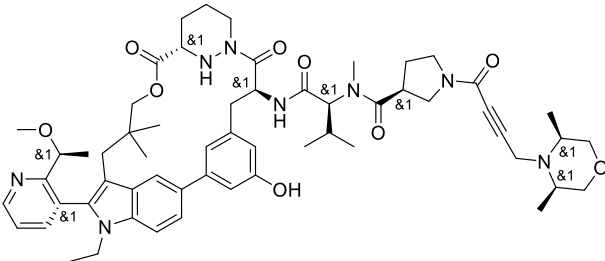


| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| B226    |            |
| B227    |            |
| B228    |            |
| B229    |            |
| B230    |            |



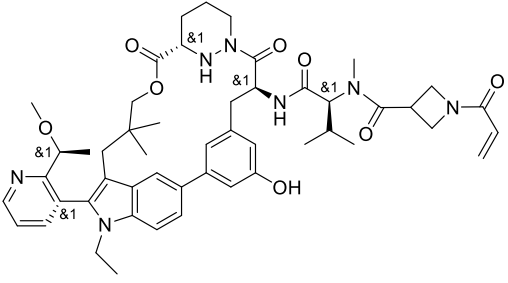
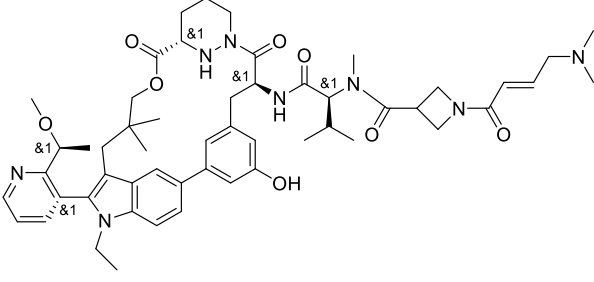
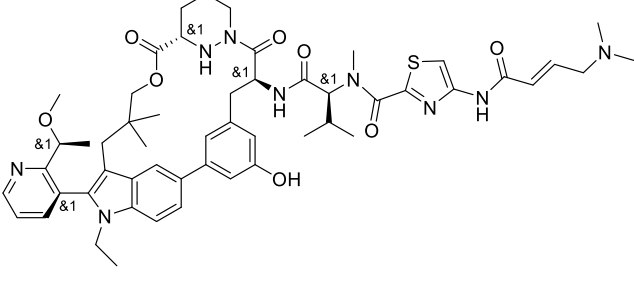
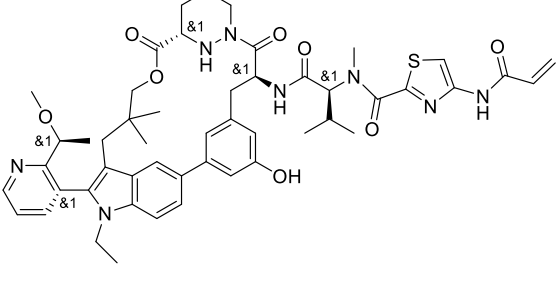
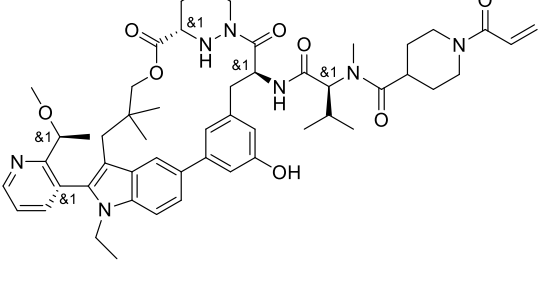


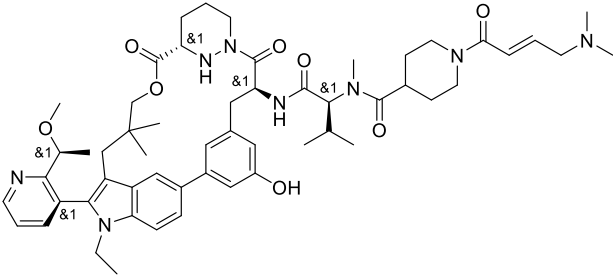
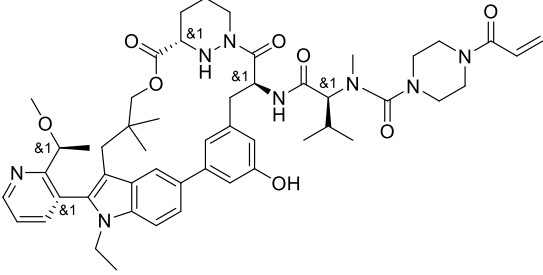
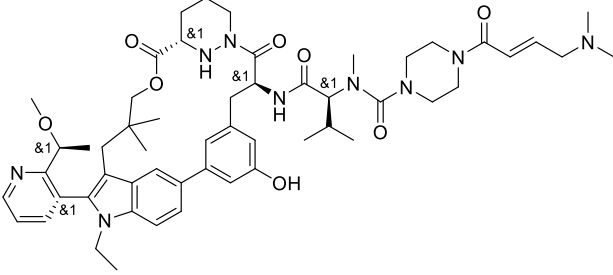
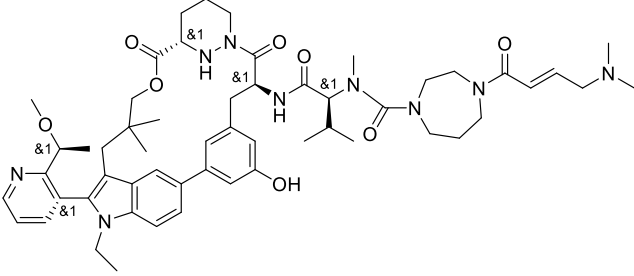
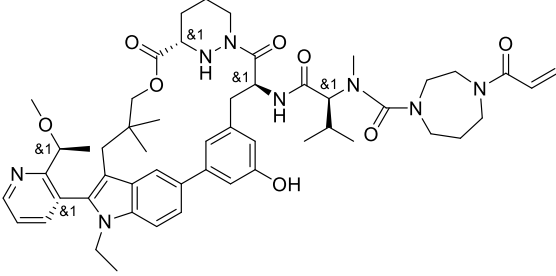


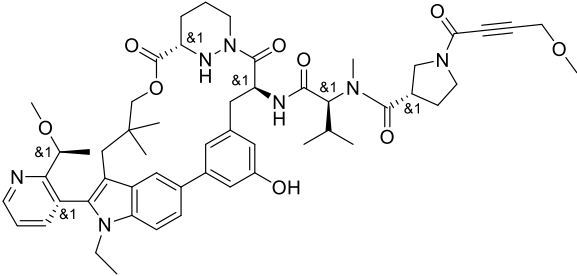
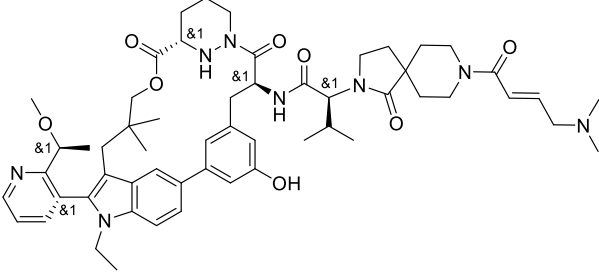
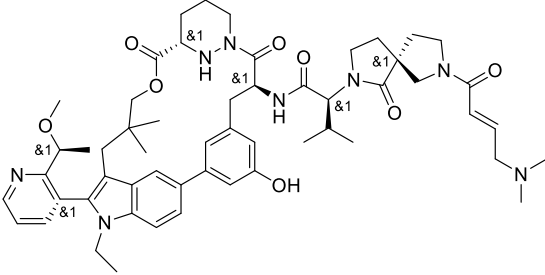
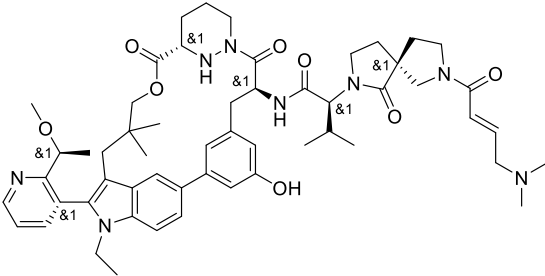
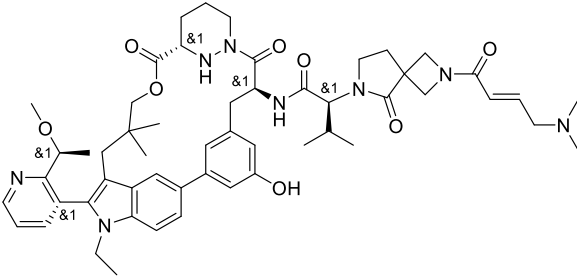
| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| B241    |    |
| B242    |    |
| B243    |   |
| B244    |  |
| B245    |  |

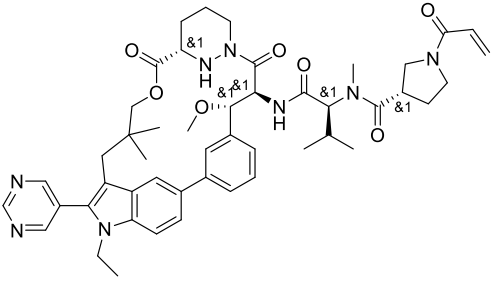
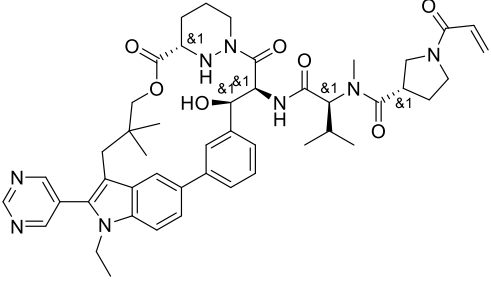
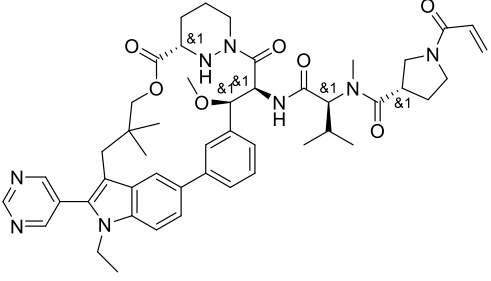
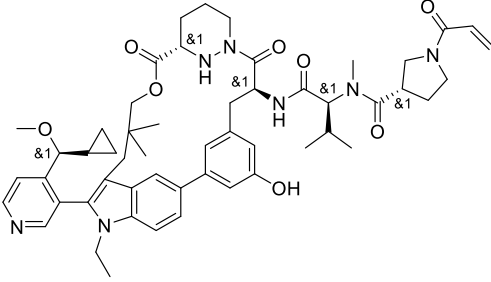
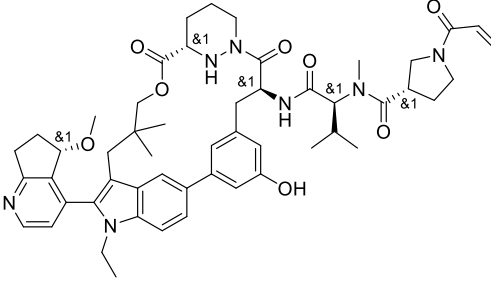


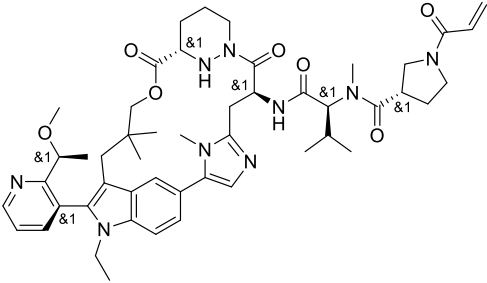
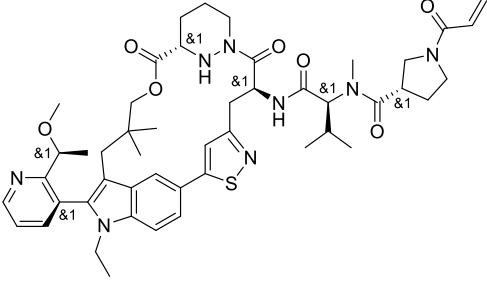
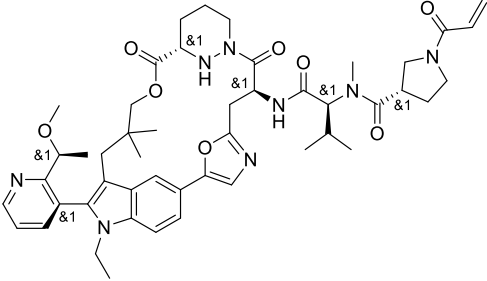
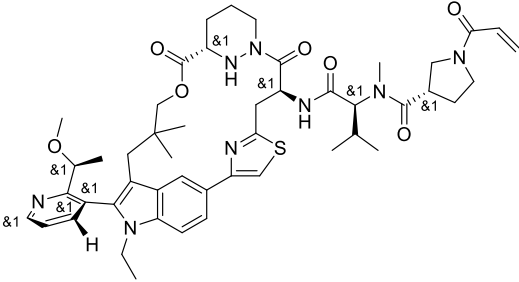
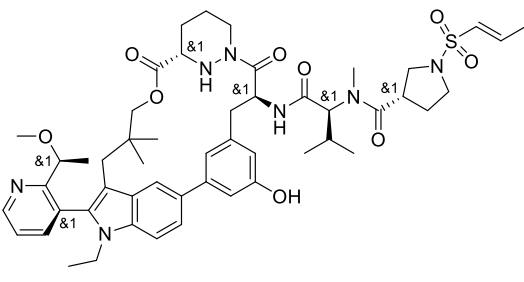
| Ej. n.º     | Estructura |
|-------------|------------|
| <b>B251</b> |            |
| <b>B252</b> |            |
| <b>B253</b> |            |
| <b>B254</b> |            |
| <b>B255</b> |            |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B256</b> |    |
| <b>B257</b> |    |
| <b>B258</b> |   |
| <b>B259</b> |  |
| <b>B260</b> |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| B261    |    |
| B262    |    |
| B263    |   |
| B264    |  |
| B265    |  |

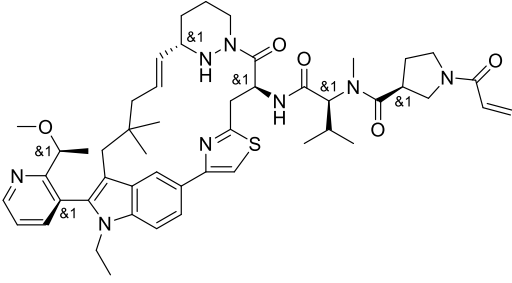
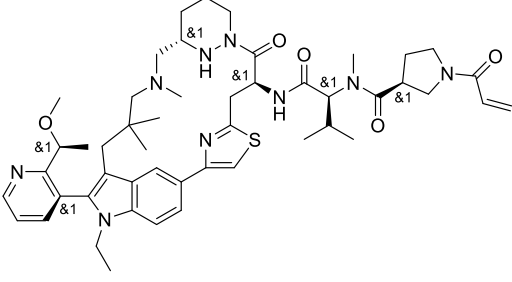
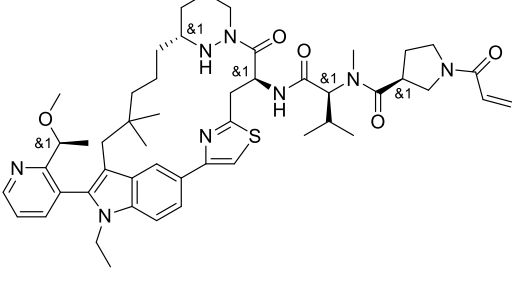
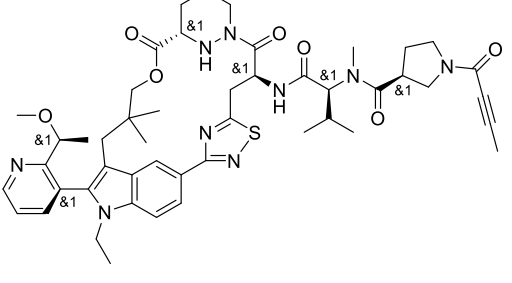
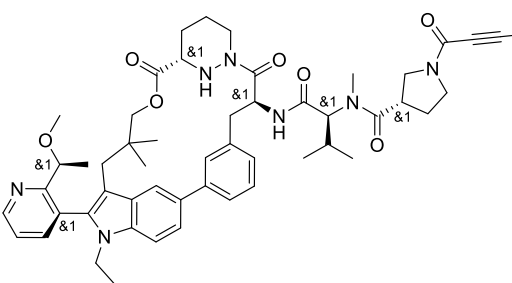
| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| B266    |    |
| B267    |    |
| B268    |   |
| B269    |  |
| B270    |  |

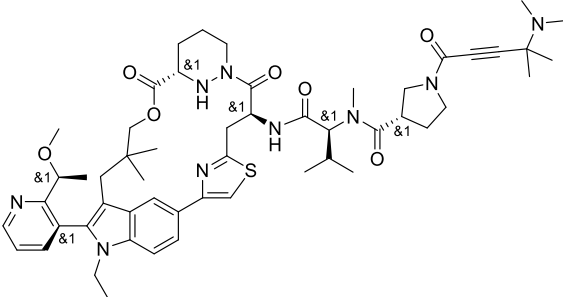
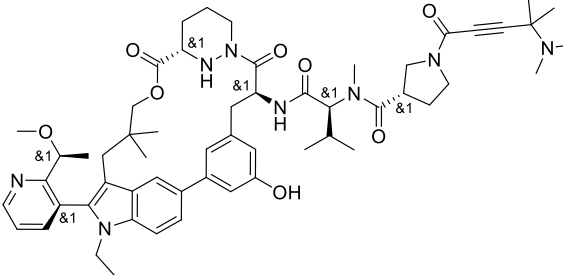
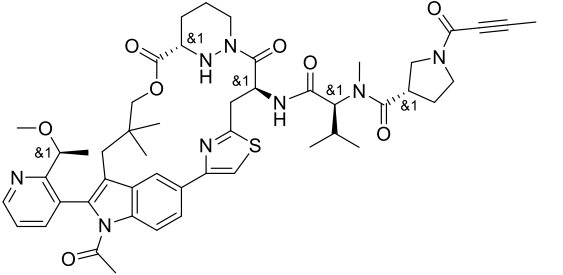
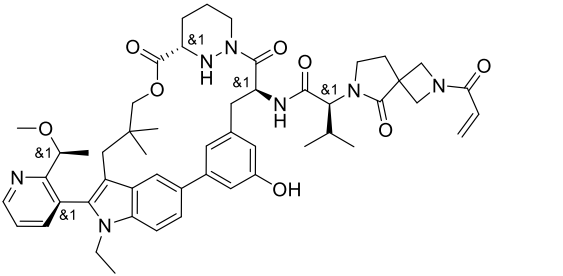
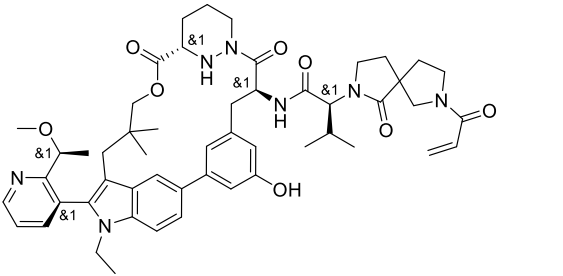
| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| B271    |    |
| B272    |    |
| B273    |   |
| B274    |  |
| B275    |  |

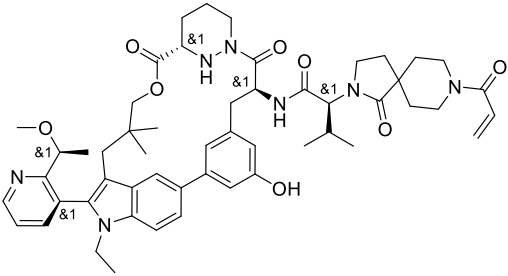
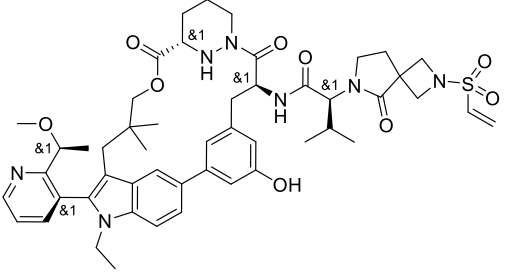
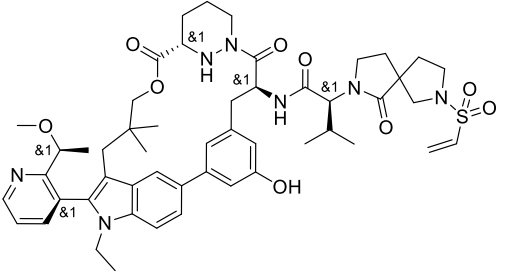
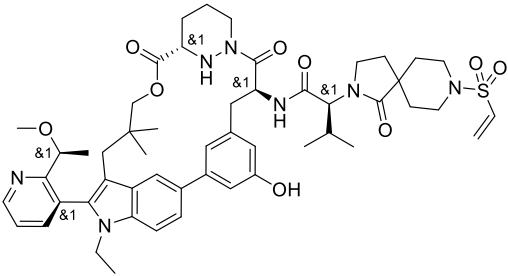
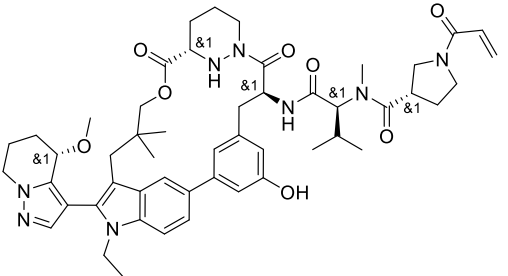
| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| B276    |    |
| B277    |    |
| B278    |   |
| B279    |  |
| B280    |  |



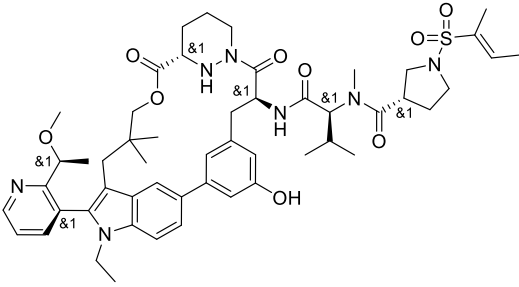
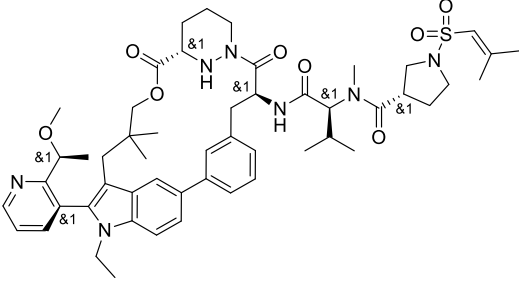
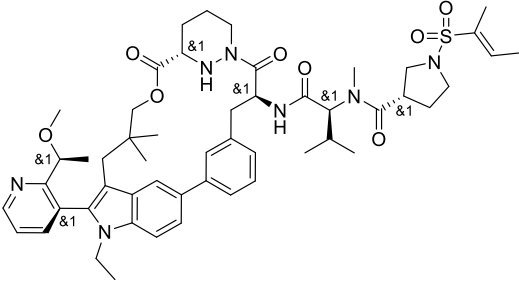
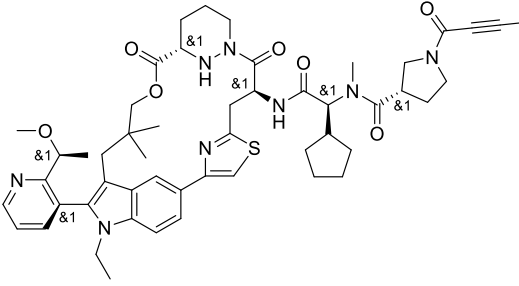
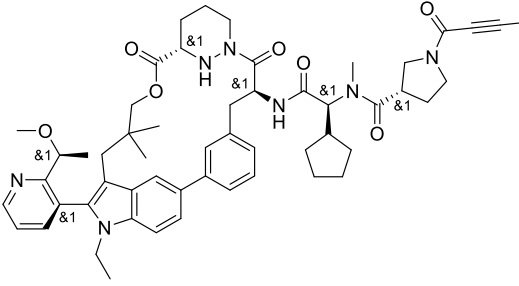


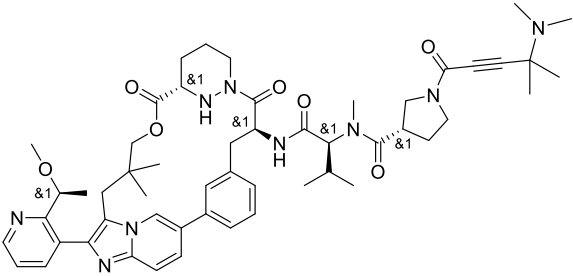
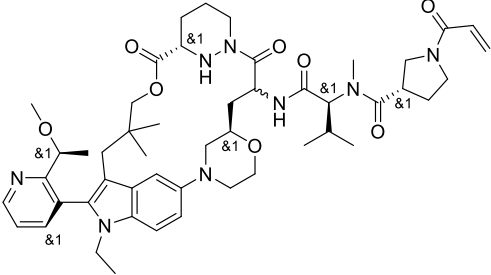
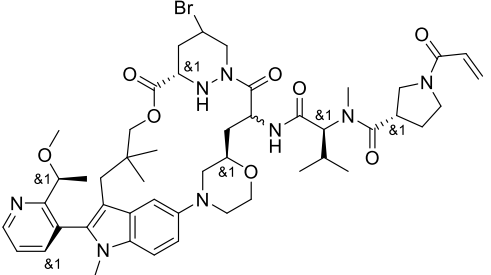
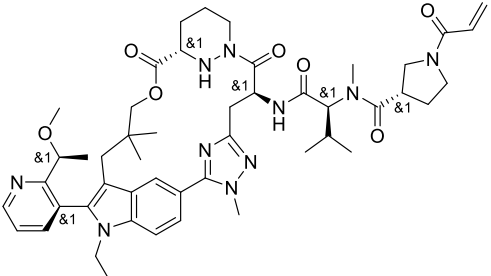
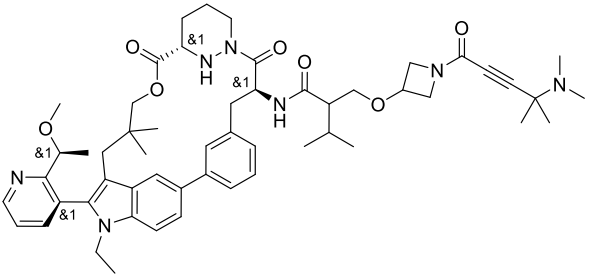
| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| B286    |    |
| B287    |    |
| B288    |   |
| B289    |  |
| B290    |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| B291    |    |
| B292    |    |
| B293    |   |
| B294    |  |
| B295    |  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B296</b> |    |
| <b>B297</b> |    |
| <b>B298</b> |   |
| <b>B299</b> |  |
| <b>B300</b> |  |

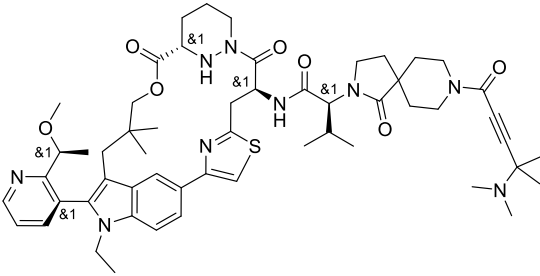
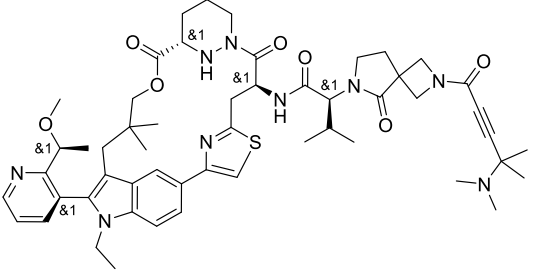
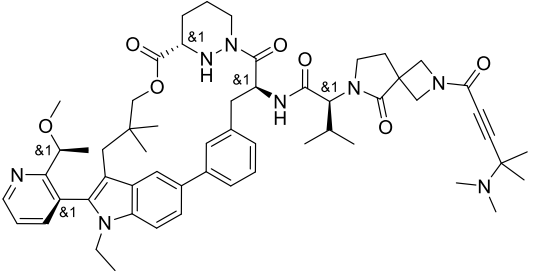
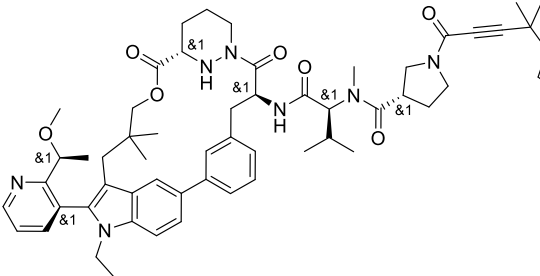
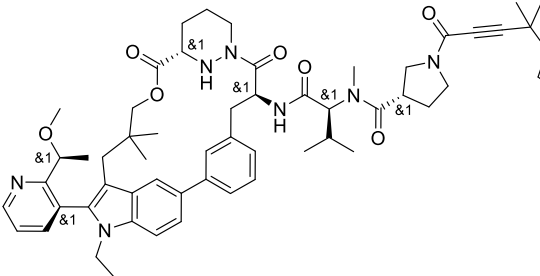


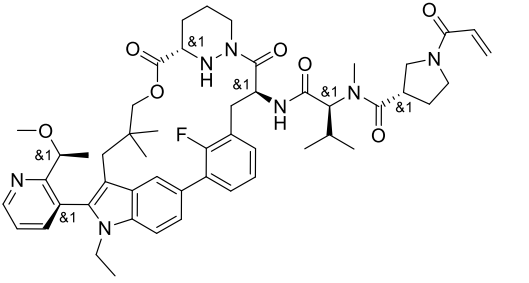
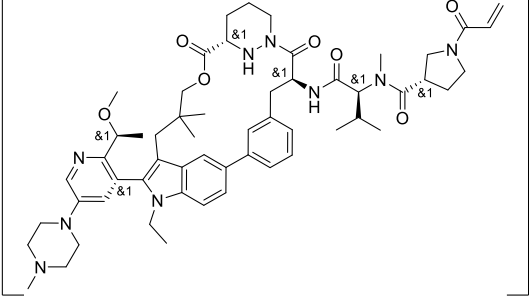
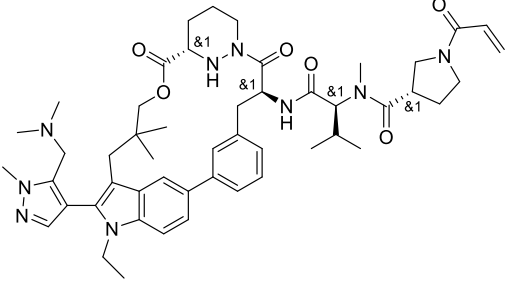
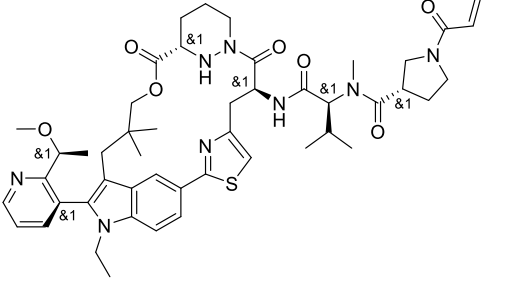
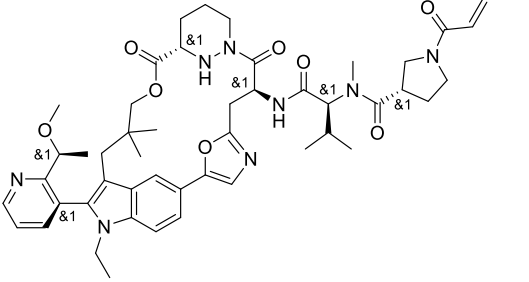
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B306</b> |    |
| <b>B307</b> |    |
| <b>B308</b> |   |
| <b>B309</b> |  |
| <b>B310</b> |  |

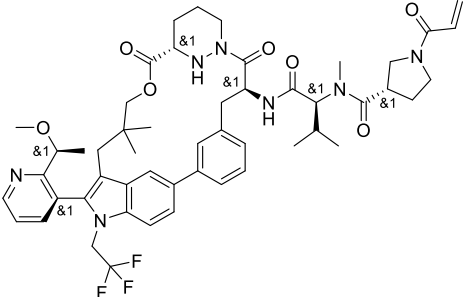
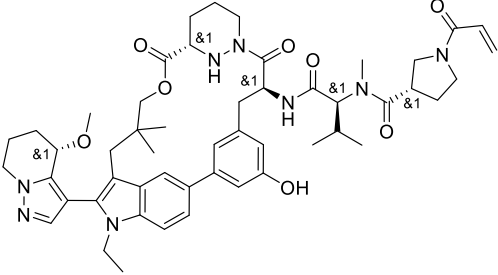
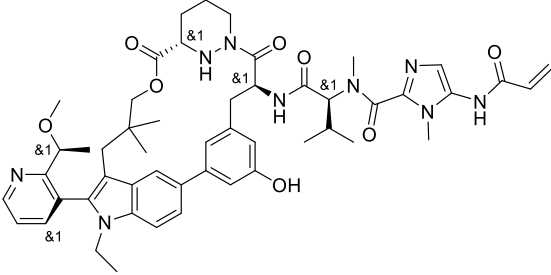
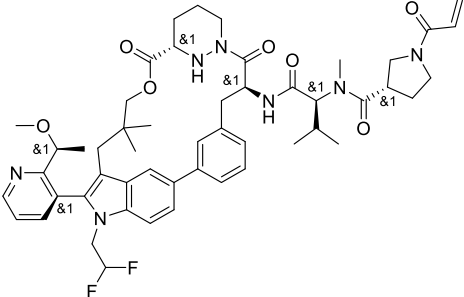
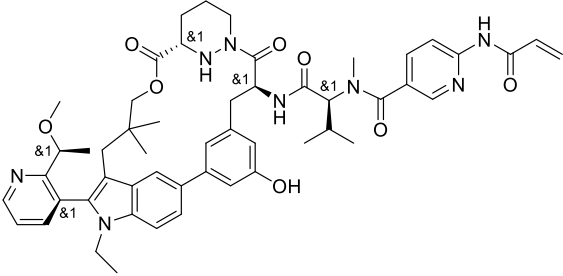
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B311</b> |    |
| <b>B312</b> |    |
| <b>B313</b> |   |
| <b>B314</b> |  |
| <b>B316</b> |  |

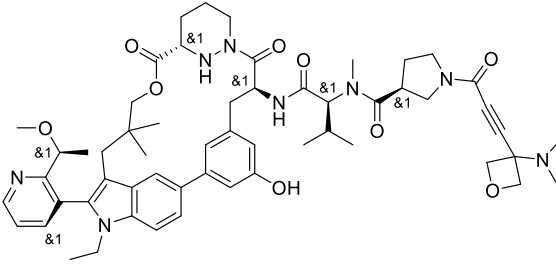
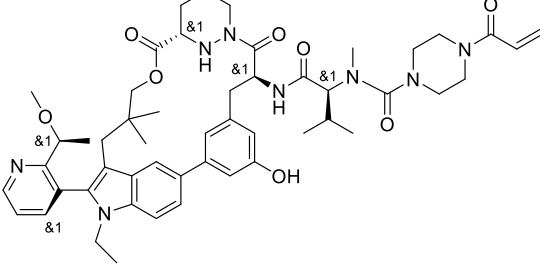
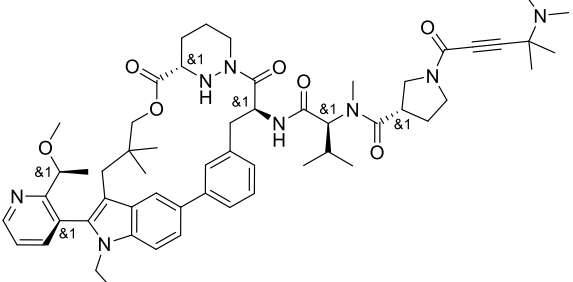
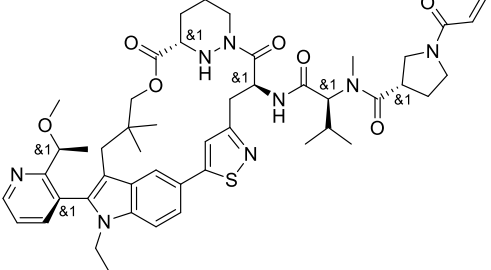
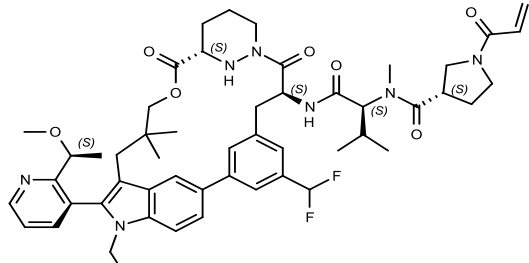
| Ej. n.º     | Estructura |
|-------------|------------|
| <b>B317</b> |            |
| <b>B318</b> |            |
| <b>B319</b> |            |
| <b>B320</b> |            |
| <b>B321</b> |            |

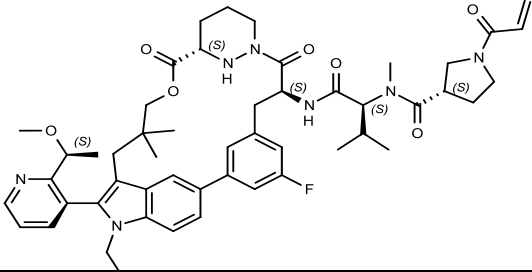
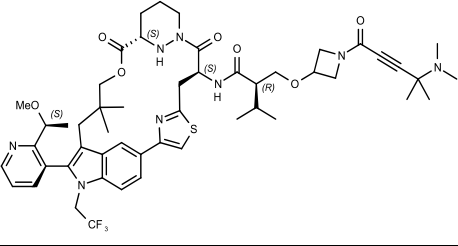
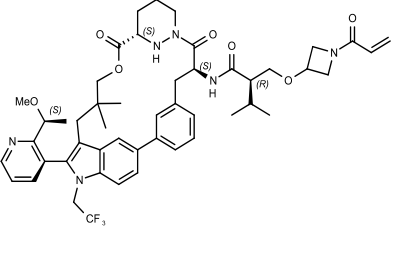
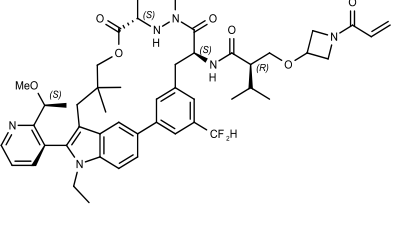
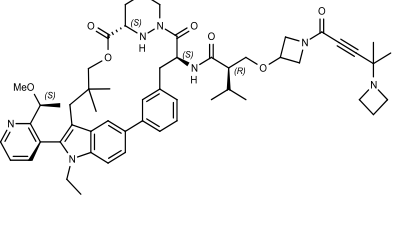


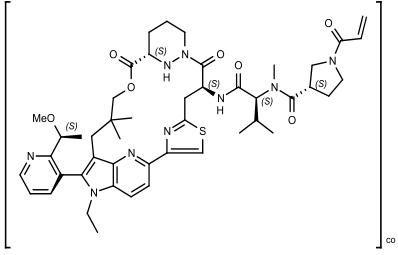
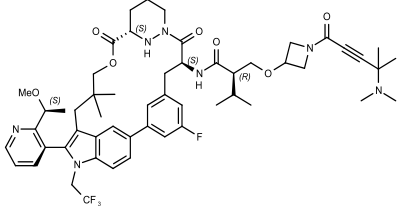
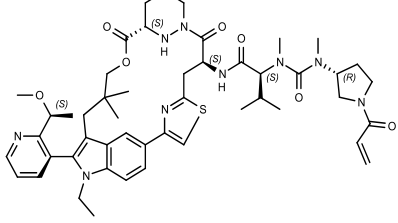
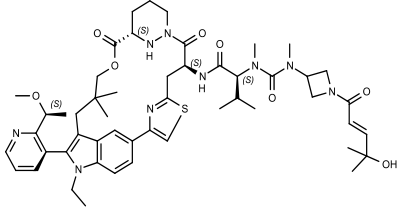
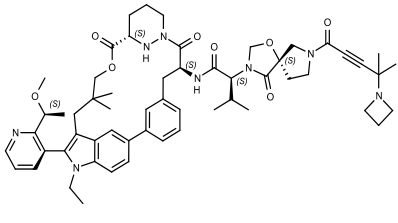
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B322</b> |    |
| <b>B323</b> |    |
| <b>B324</b> |   |
| <b>B325</b> |  |
| <b>B326</b> |  |

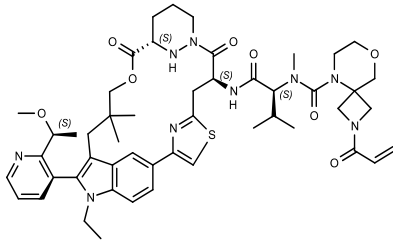
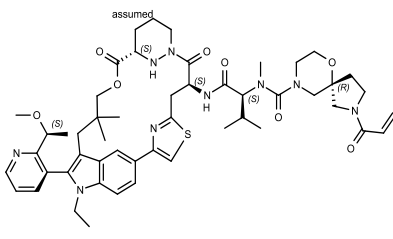
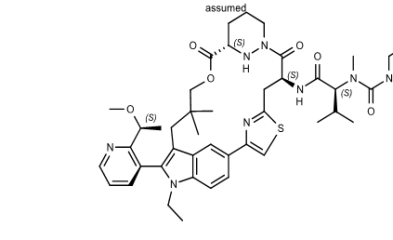
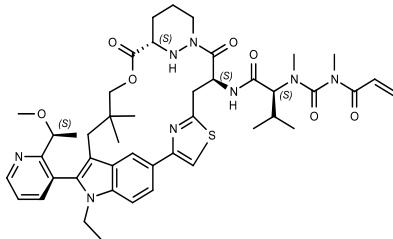
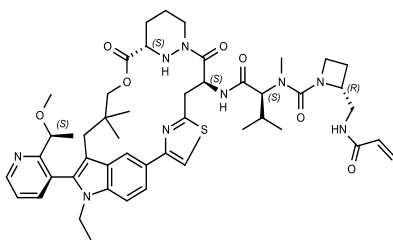
| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| B327    |    |
| B328    |    |
| B329    |   |
| B330    |  |
| B331    |  |

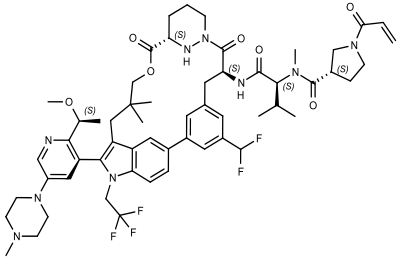
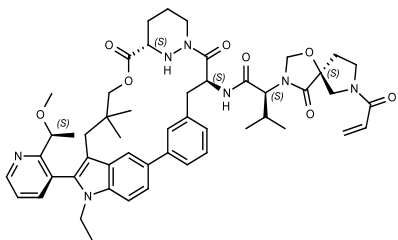
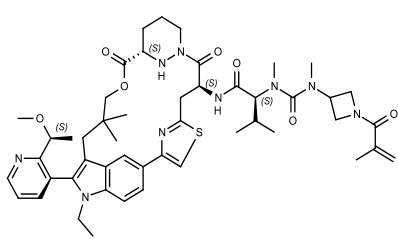
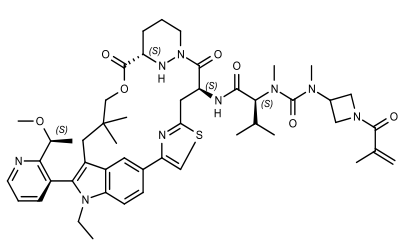
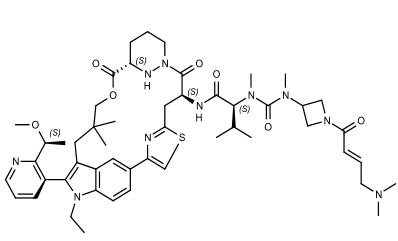
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B332</b> |     |
| <b>B333</b> |    |
| <b>B334</b> |   |
| <b>B335</b> |   |
| <b>B336</b> |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| B337    |    |
| B338    |    |
| B339    |   |
| B340    |  |
| B341    |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B342    |   |
| B343    |    |
| B344    |   |
| B345    |  |
| B346    |  |

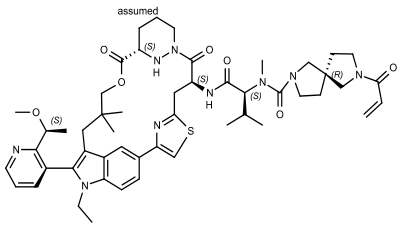
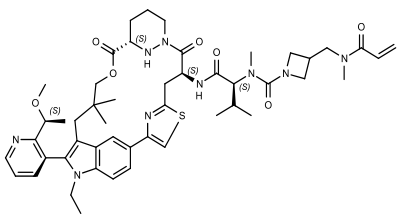
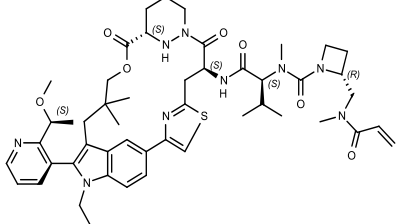
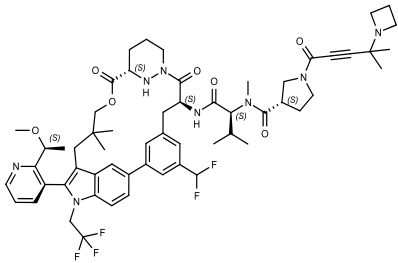
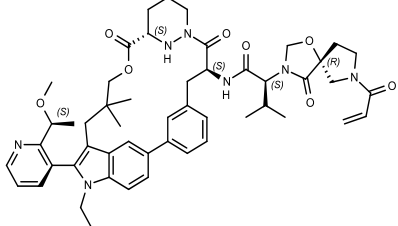
| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B347</b> |    |
| <b>B348</b> |    |
| <b>B349</b> |   |
| <b>B350</b> |  |
| <b>B351</b> |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B352    |    |
| B353    |    |
| B354    |   |
| B355    |  |
| B356    |  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B357</b> |    |
| <b>B358</b> |    |
| <b>B359</b> |   |
| <b>B360</b> |  |
| <b>B361</b> |  |

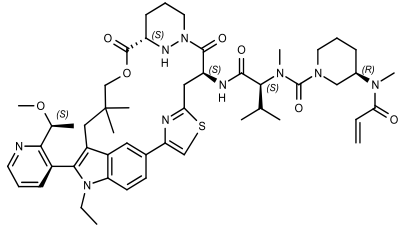
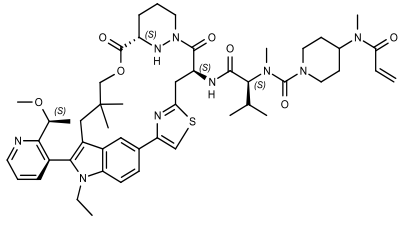
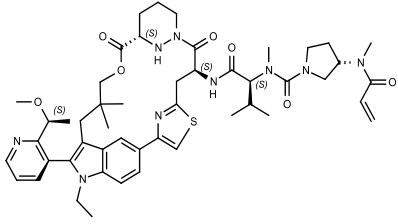
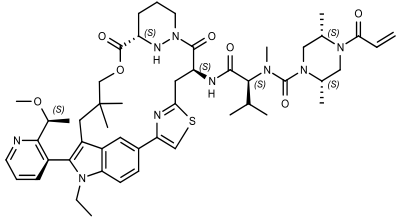
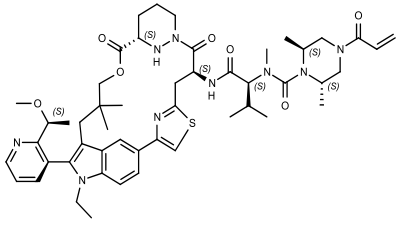


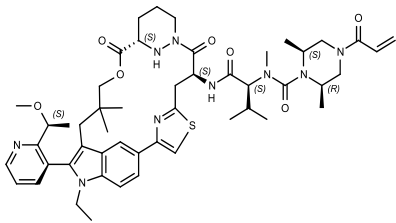
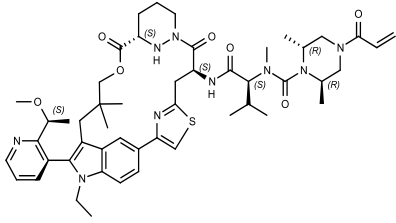
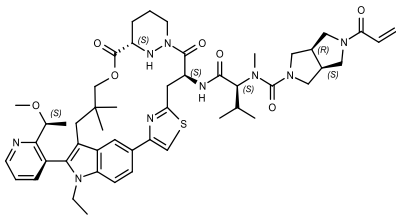
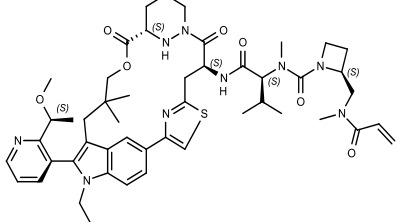
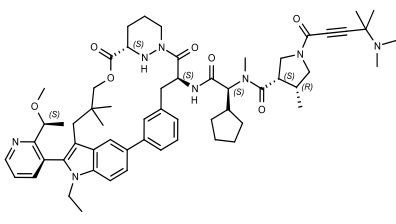


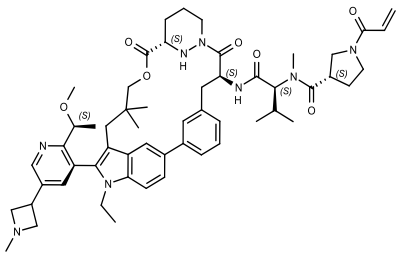
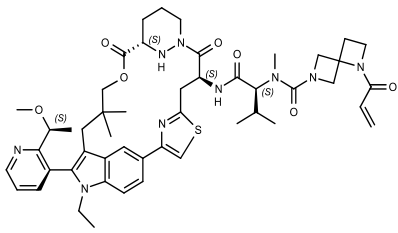
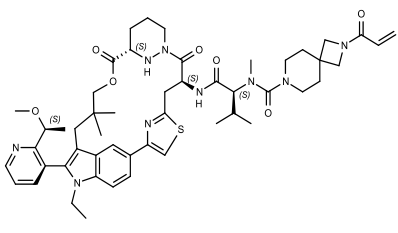
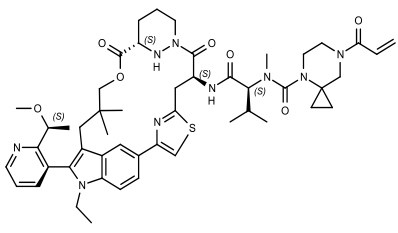
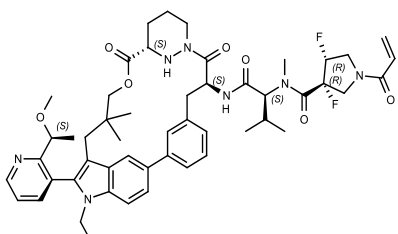
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B367    |    |
| B368    |    |
| B369    |   |
| B370    |  |
| B371    |  |

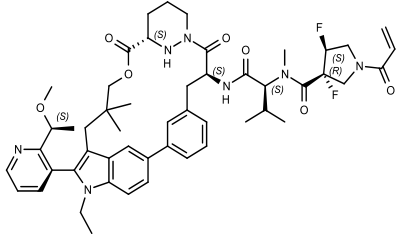
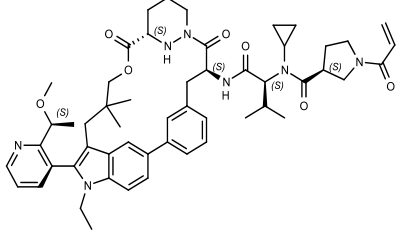
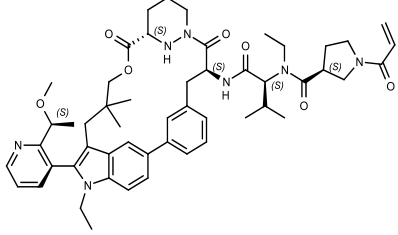
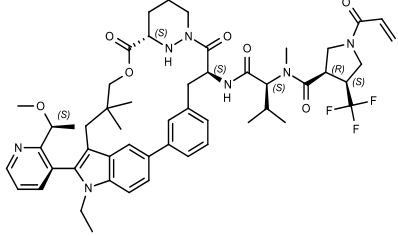
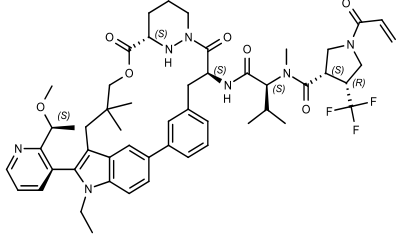
| Ej. n.º     | Estructura |
|-------------|------------|
| <b>B372</b> |            |
| <b>B373</b> |            |
| <b>B374</b> |            |
| <b>B375</b> |            |
| <b>B376</b> |            |



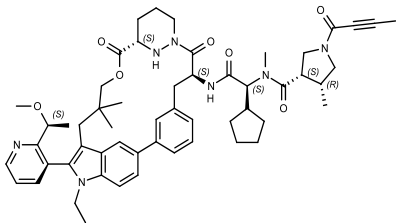
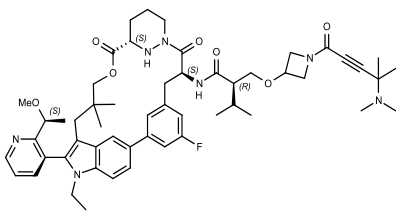
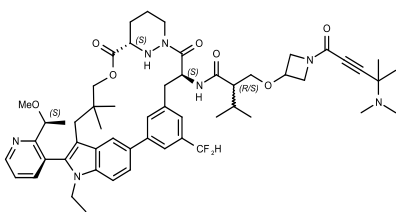
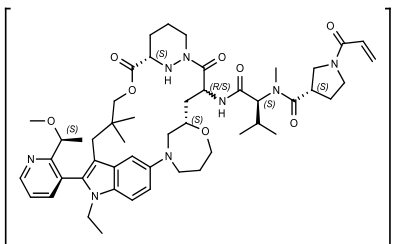
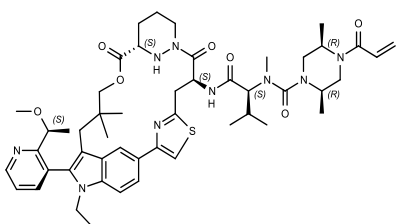
| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B382</b> |    |
| <b>B383</b> |    |
| <b>B384</b> |   |
| <b>B385</b> |  |
| <b>B386</b> |  |

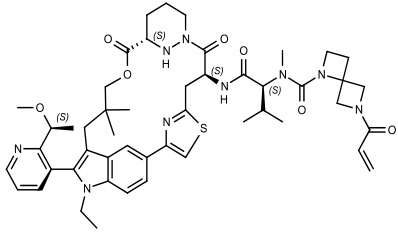
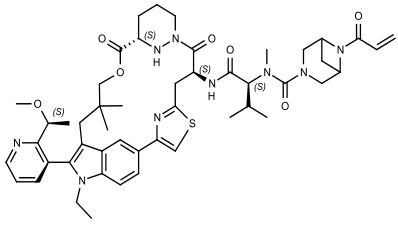
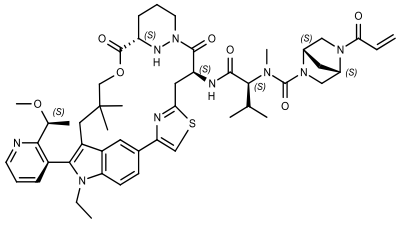
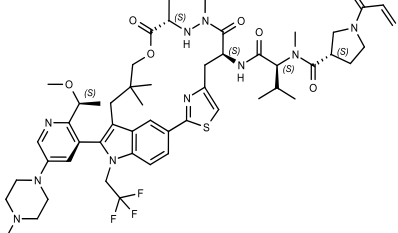
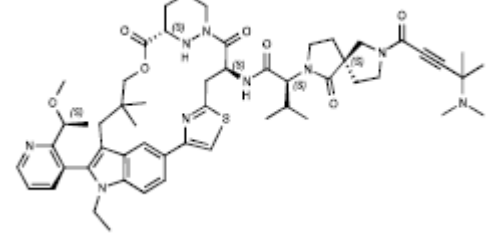
| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B387</b> |    |
| <b>B388</b> |    |
| <b>B389</b> |   |
| <b>B390</b> |  |
| <b>B391</b> |  |

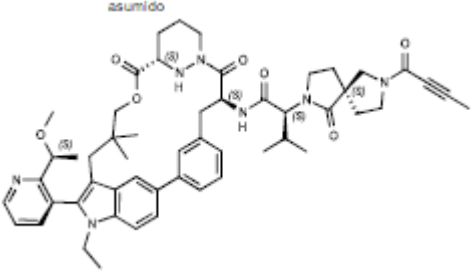
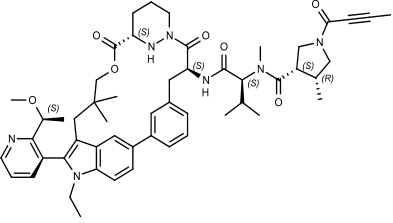
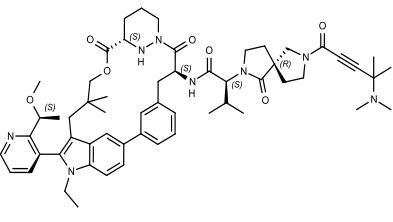
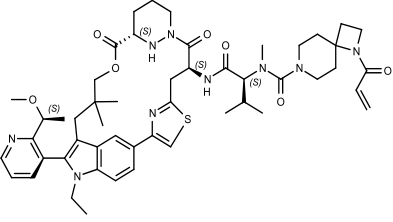
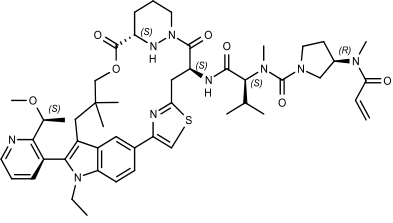
| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B392</b> |    |
| <b>B393</b> |    |
| <b>B394</b> |   |
| <b>B395</b> |  |
| <b>B396</b> |  |

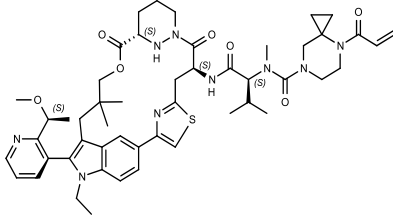
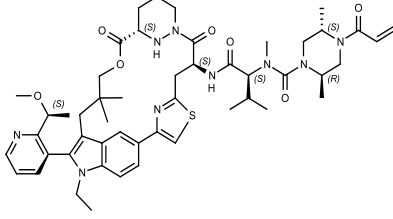
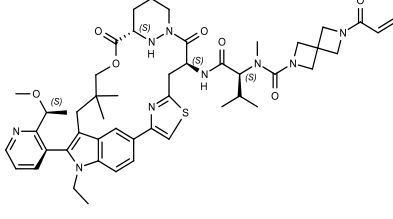
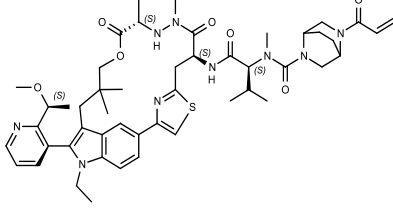
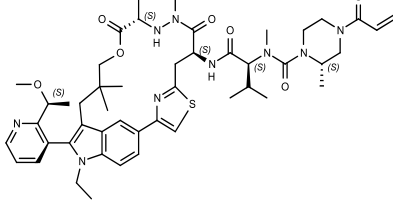
| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B397</b> |    |
| <b>B398</b> |    |
| <b>B399</b> |   |
| <b>B400</b> |  |
| <b>B401</b> |  |

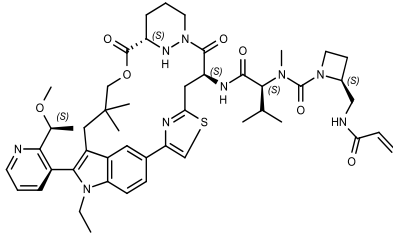
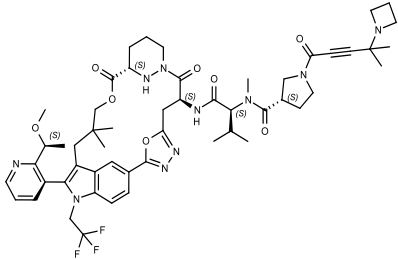
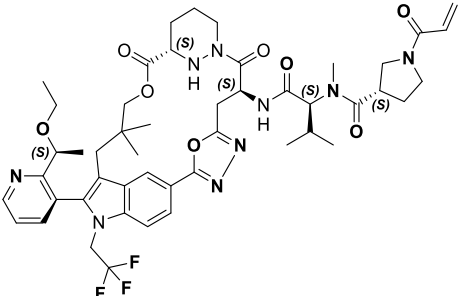
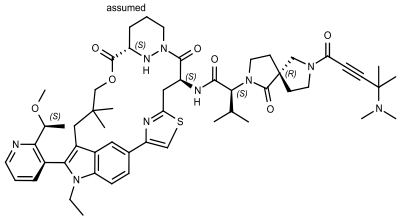
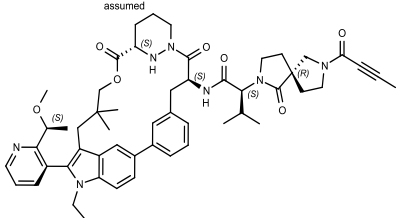


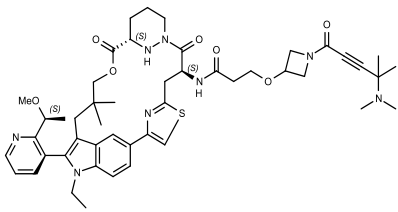
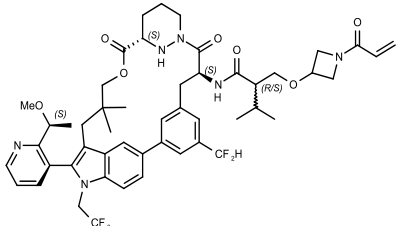
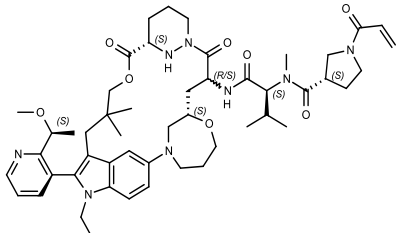
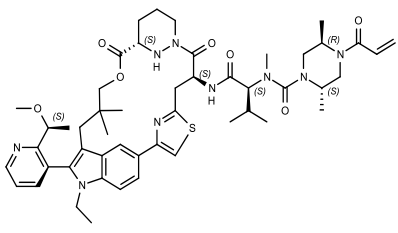
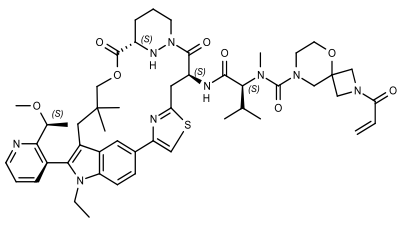
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B402    |    |
| B403    |    |
| B404    |   |
| B405    |  |
| B406    |  |

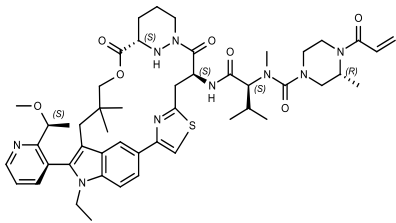
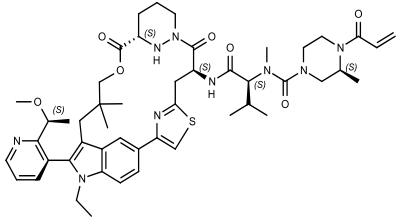
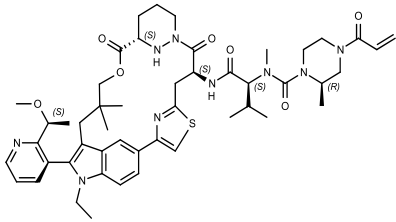
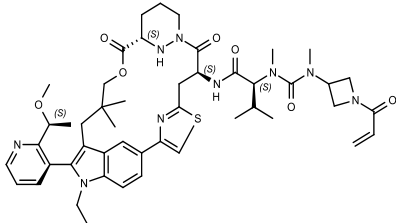
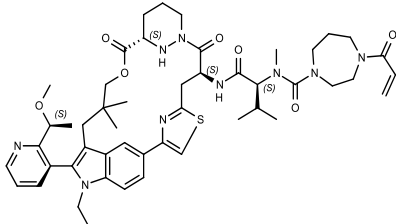
| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| B407    |     |
| B408    |     |
| B409    |    |
| B410    |   |
| B411    |  |

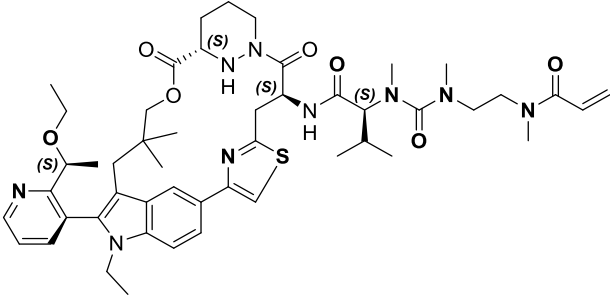
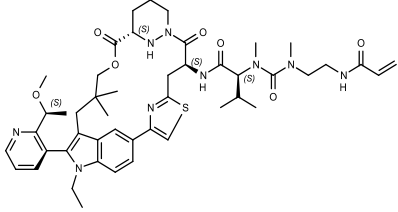
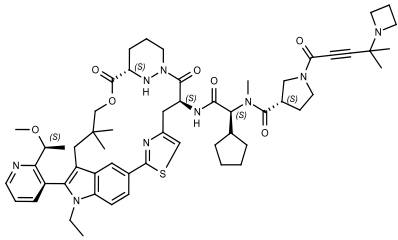
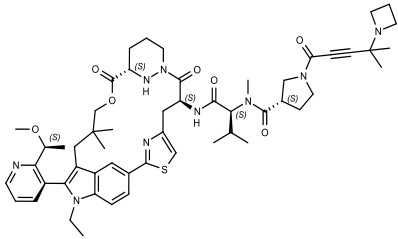
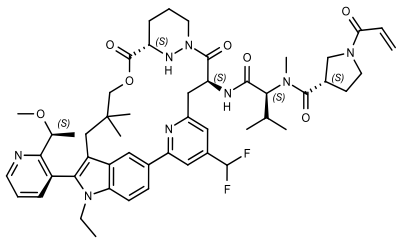
| Ej. n.º | Estructura                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B412    |  <p>Chemical structure of B412. It features a complex polycyclic system with a pyridine ring, a benzene ring, and a pyrrole ring. The structure includes several stereocenters marked with (S) and (R) configurations. A label "asumido" is present above the structure.</p> |
| B413    |  <p>Chemical structure of B413. It features a complex polycyclic system with a pyridine ring, a benzene ring, and a pyrrole ring. The structure includes several stereocenters marked with (S) and (R) configurations.</p>                                                    |
| B414    |  <p>Chemical structure of B414. It features a complex polycyclic system with a pyridine ring, a benzene ring, and a pyrrole ring. The structure includes several stereocenters marked with (S) and (R) configurations.</p>                                                   |
| B415    |  <p>Chemical structure of B415. It features a complex polycyclic system with a pyridine ring, a benzene ring, and a pyrrole ring. The structure includes several stereocenters marked with (S) and (R) configurations.</p>                                                  |
| B416    |  <p>Chemical structure of B416. It features a complex polycyclic system with a pyridine ring, a benzene ring, and a pyrrole ring. The structure includes several stereocenters marked with (S) and (R) configurations.</p>                                                  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B417</b> |    |
| <b>B418</b> |    |
| <b>B419</b> |   |
| <b>B420</b> |  |
| <b>B421</b> |  |

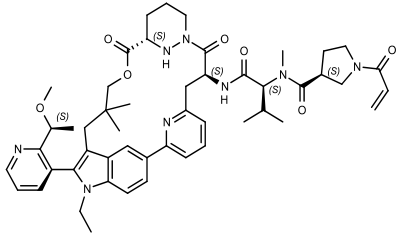
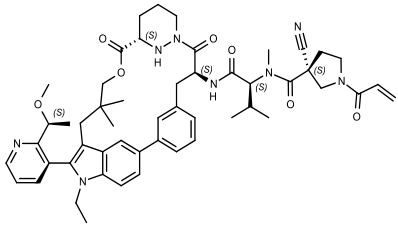
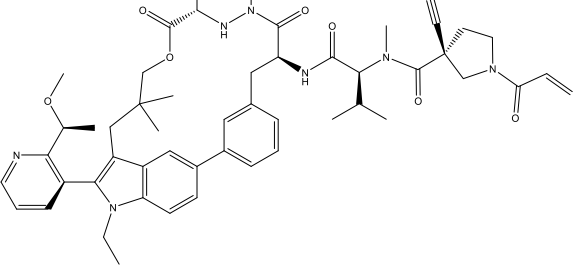
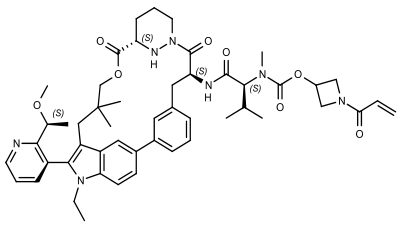
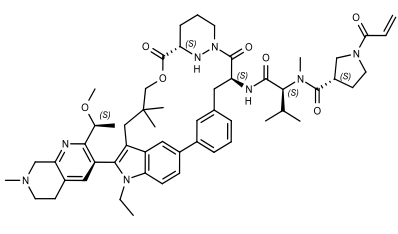
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B422    |    |
| B423    |    |
| B424    |   |
| B425    |  |
| B426    |  |

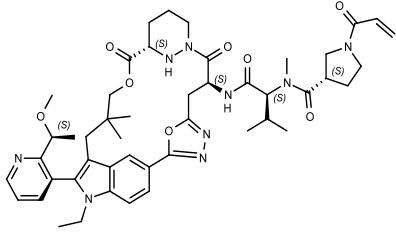
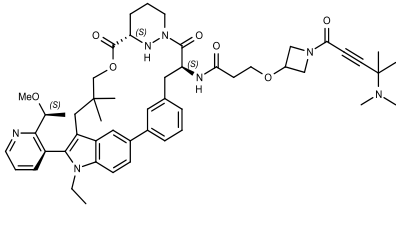
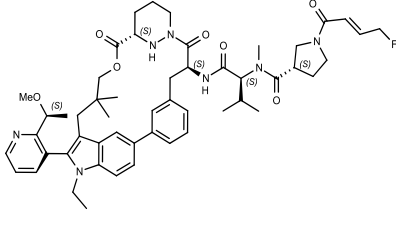
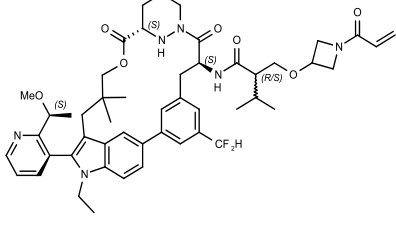
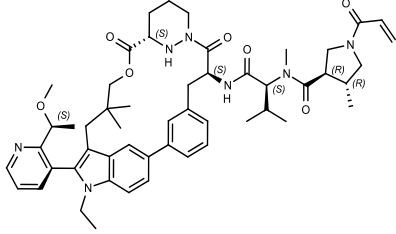
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B427    |    |
| B428    |    |
| B429    |   |
| B430    |  |
| B431    |  |

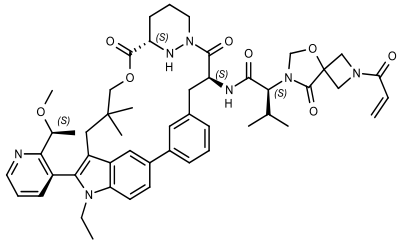
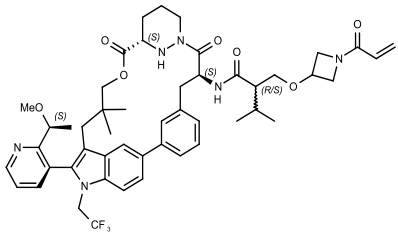
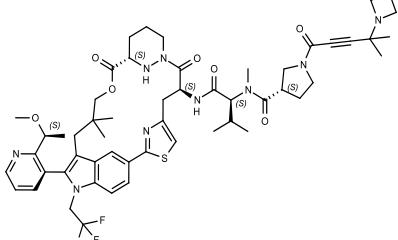
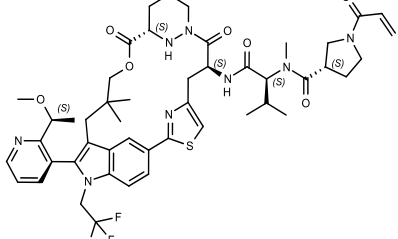
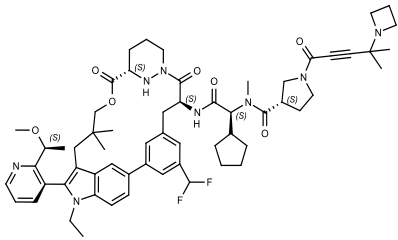
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B432    |    |
| B433    |    |
| B334    |   |
| B435    |  |
| B436    |  |

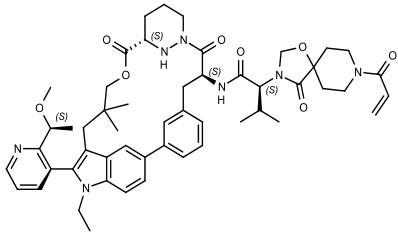
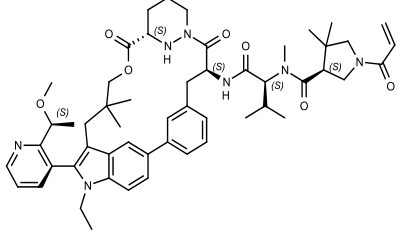
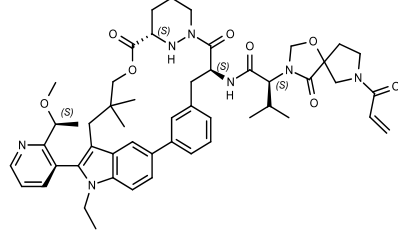
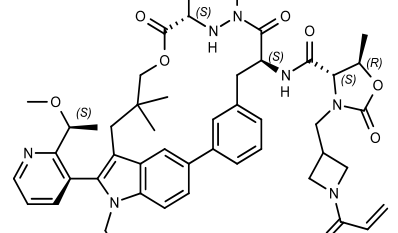
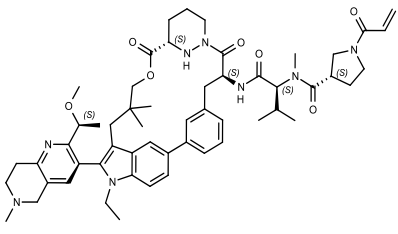
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B437    |   |
| B438    |    |
| B439    |   |
| B440    |  |
| B441    |  |



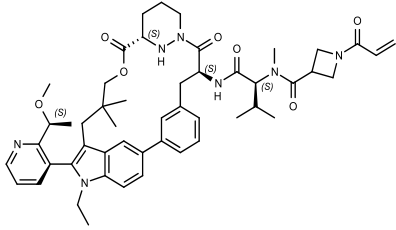
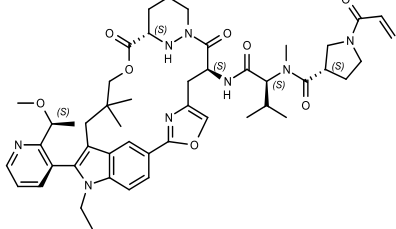
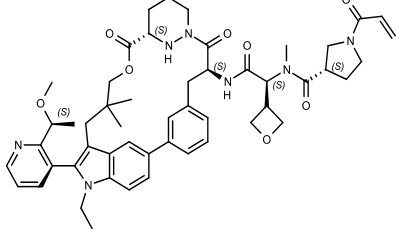
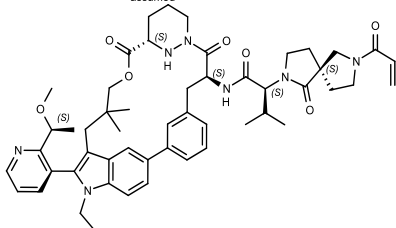
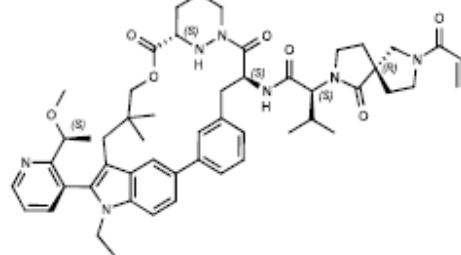
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B442    |    |
| B443    |    |
| B444    |  |
| B445    |  |
| B446    |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B447    |    |
| B448    |    |
| B449    |   |
| B450    |  |
| B451    |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B452    |    |
| B453    |    |
| B454    |   |
| B455    |  |
| B456    |  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B457</b> |    |
| <b>B458</b> |    |
| <b>B459</b> |   |
| <b>B460</b> |  |
| <b>B461</b> |  |

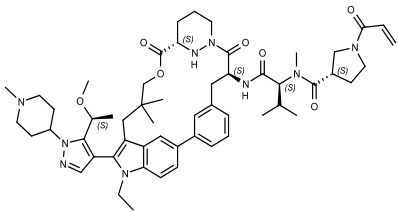
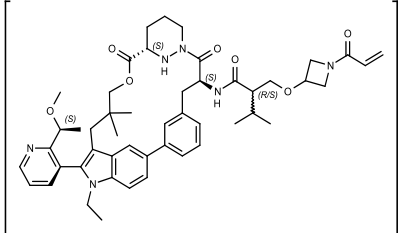
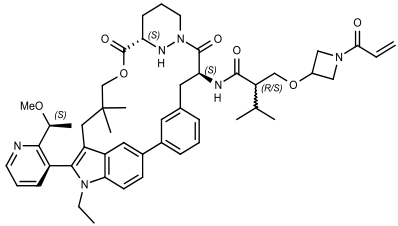
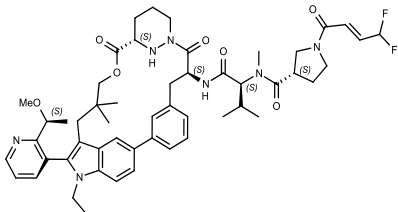
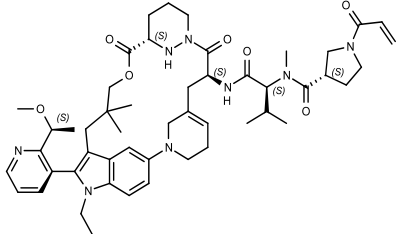


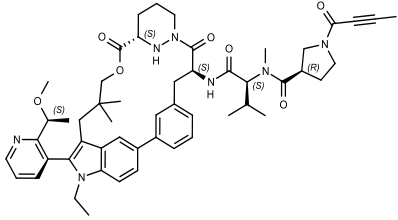
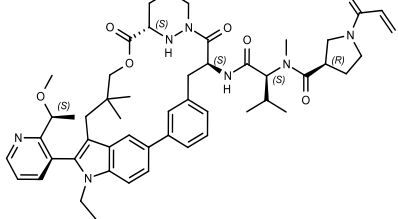
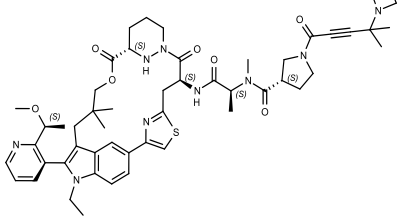
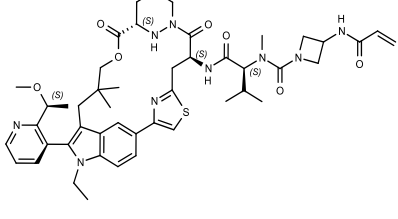
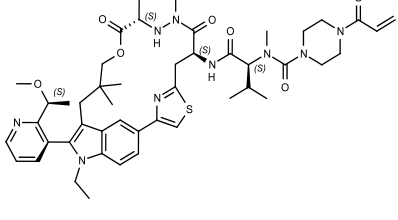
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B467    |    |
| B468    |    |
| B469    |   |
| B470    |  |
| B471    |  |

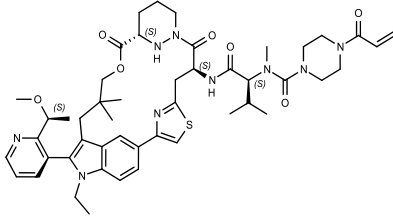
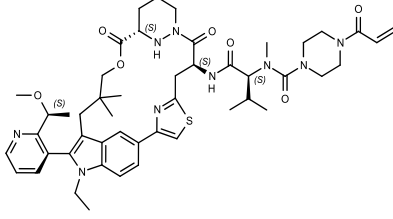
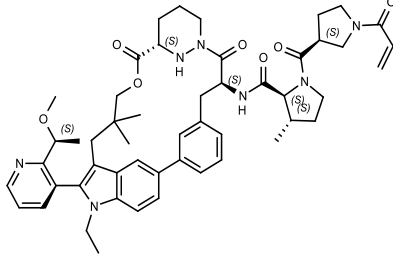
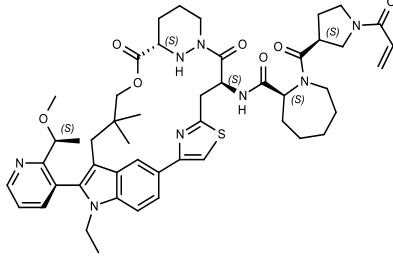
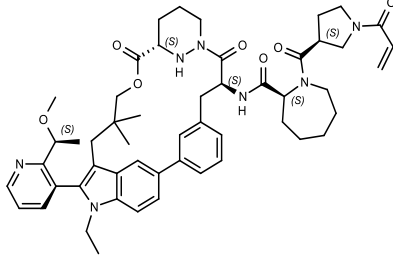


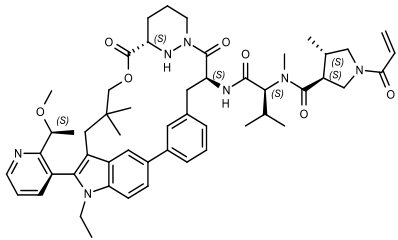
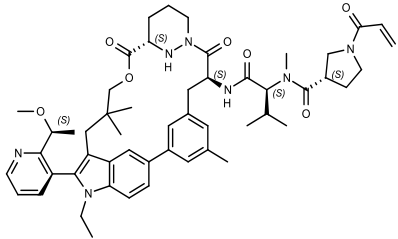
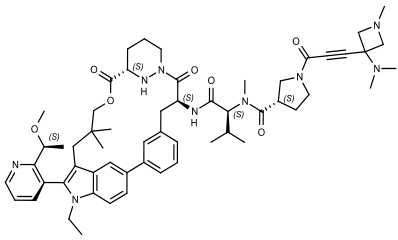
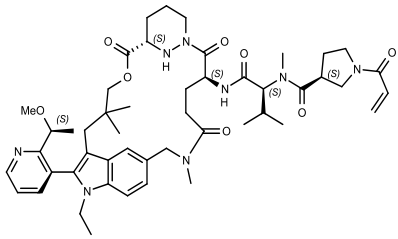
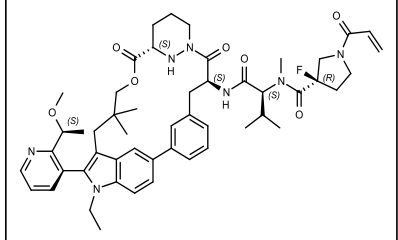


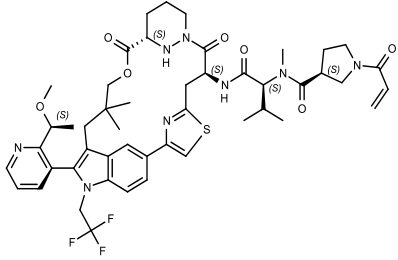
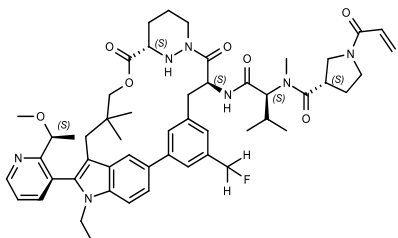
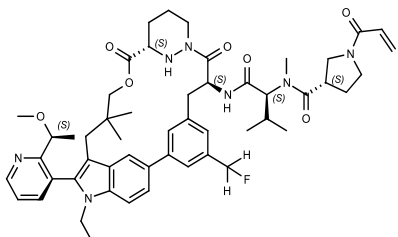
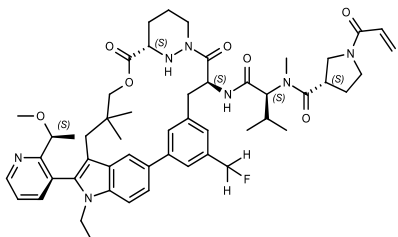
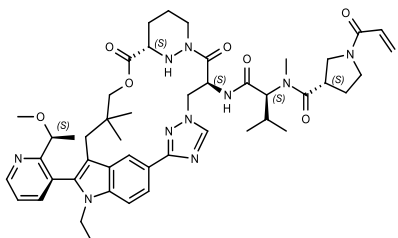


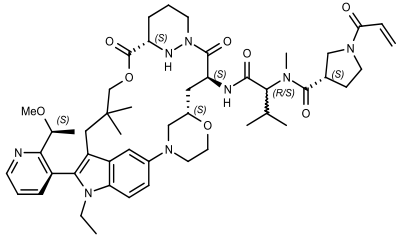
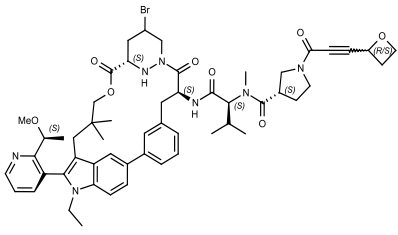
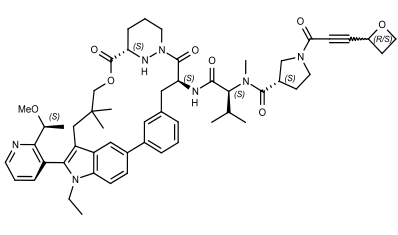
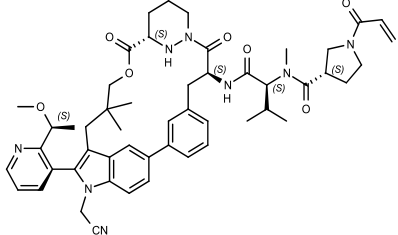
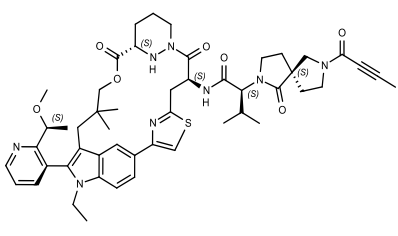
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B482    |    |
| B483    |    |
| B484    |   |
| B485    |  |
| B486    |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B487    |    |
| B488    |    |
| B489    |   |
| B490    |  |
| B491    |  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B492</b> |    |
| <b>B493</b> |    |
| <b>B494</b> |   |
| <b>B495</b> |  |
| <b>B496</b> |  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B497</b> |    |
| <b>B498</b> |    |
| <b>B499</b> |   |
| <b>B500</b> |  |
| <b>B501</b> |  |

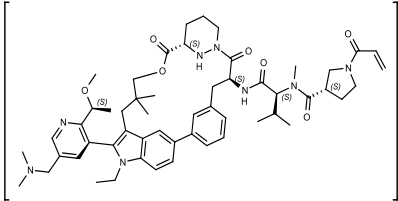
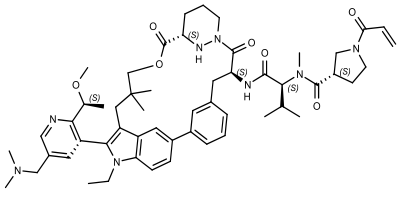
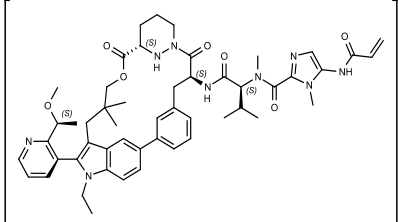
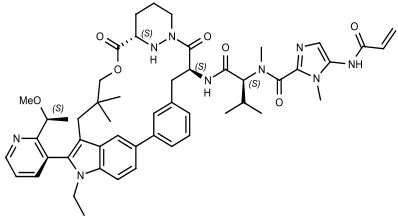
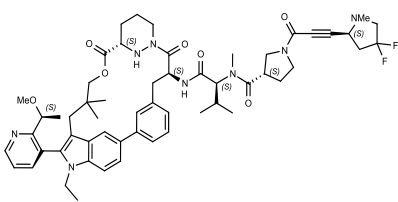
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B502    |    |
| B503    |    |
| B504    |   |
| B505    |  |
| B506    |  |

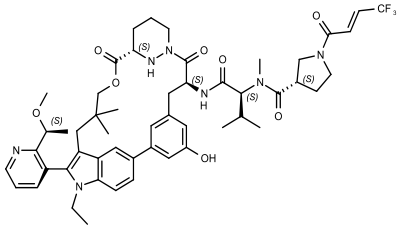
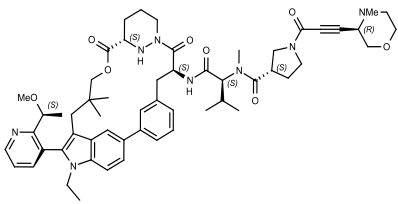
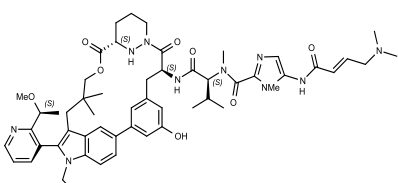
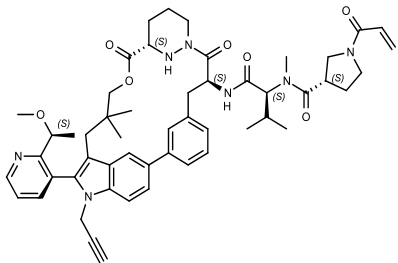
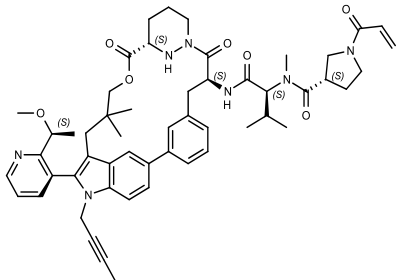
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B507    |    |
| B508    |    |
| B509    |   |
| B510    |  |
| B511    |  |

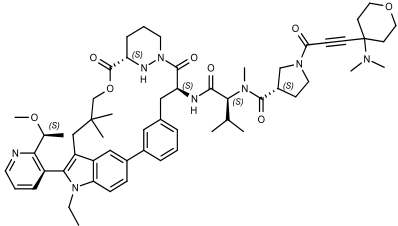
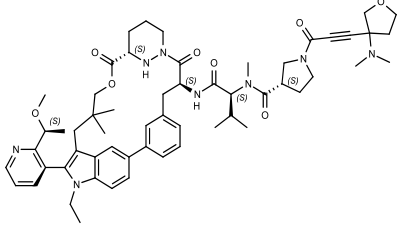
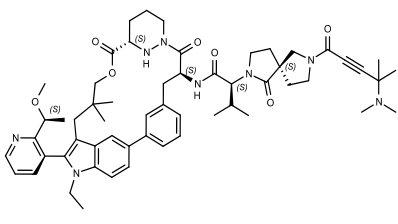
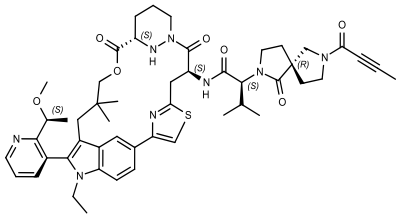
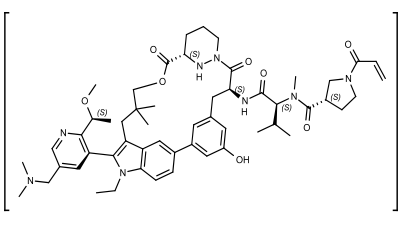
| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| B512    |            |
| B513    |            |
| B514    |            |
| B515    |            |
| B516    |            |

| Ej. n.º     | Estructura |
|-------------|------------|
| <b>B517</b> |            |
| <b>B518</b> |            |
| <b>B519</b> |            |
| <b>B520</b> |            |
| <b>B521</b> |            |

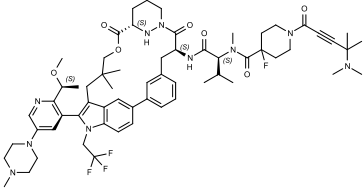
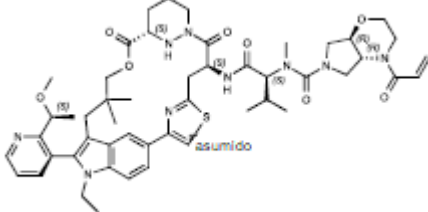
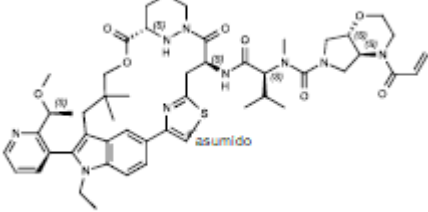
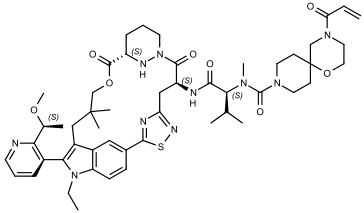
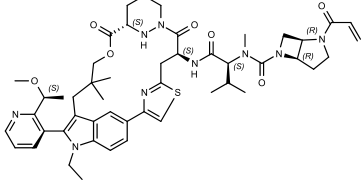


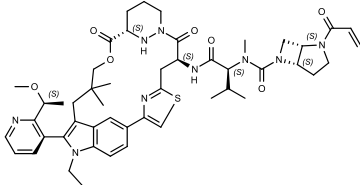
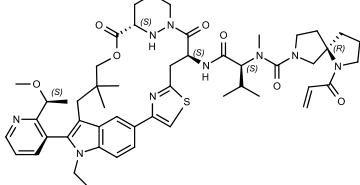
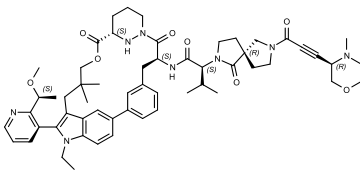
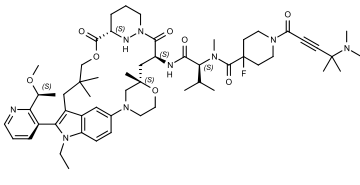
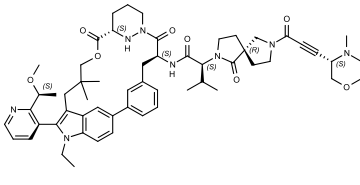
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B522    |    |
| B523    |    |
| B524    |   |
| B525    |  |
| B526    |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B527    |    |
| B528    |    |
| B529    |   |
| B530    |  |
| B531    |  |

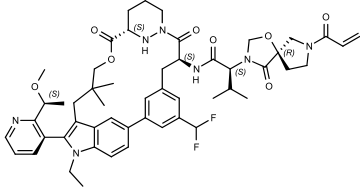
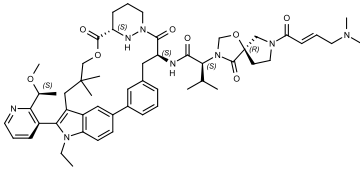
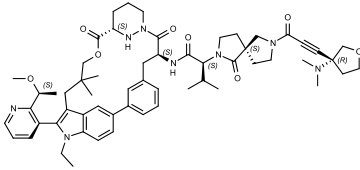
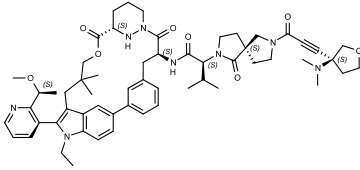
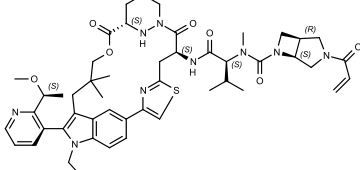
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B532    |    |
| B533    |    |
| B534    |   |
| B535    |  |
| B536    |  |

| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| B537    |            |
| B538    |            |
| B539    |            |
| B540    |            |
| B541    |            |

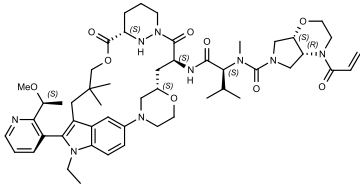
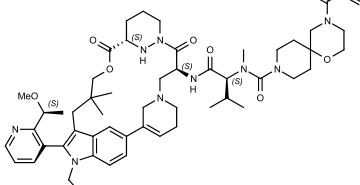
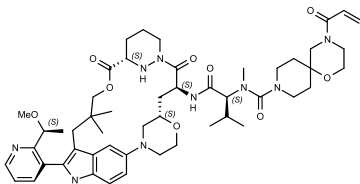
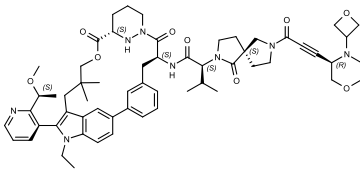
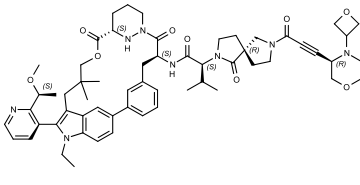
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B542    |    |
| B543    |    |
| B544    |   |
| B545    |  |
| B546    |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B547    |    |
| B548    |    |
| B549    |   |
| B550    |  |
| B551    |  |

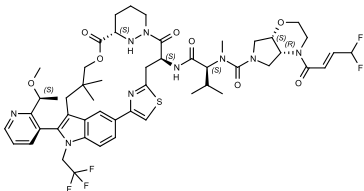
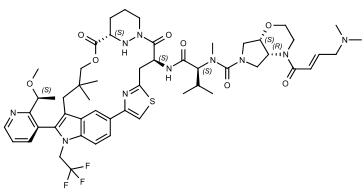
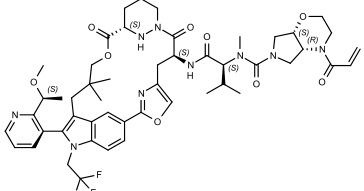
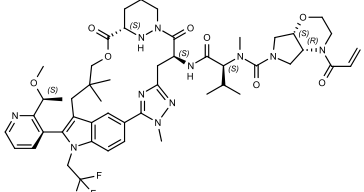
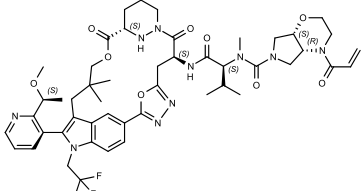


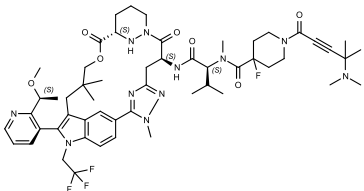
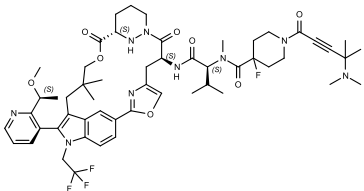
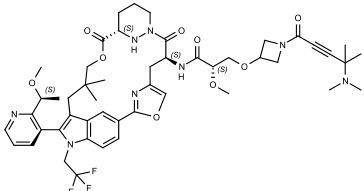
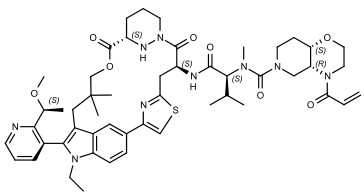
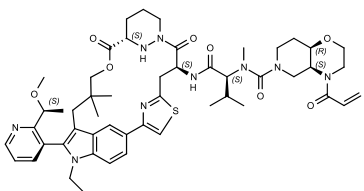
| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B557</b> |    |
| <b>B558</b> |    |
| <b>B559</b> |   |
| <b>B560</b> |  |
| <b>B561</b> |  |



| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B562    |    |
| B563    |    |
| B564    |   |
| B565    |  |
| B566    |  |

| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| B567    |            |
| B568    |            |
| B569    |            |
| B570    |            |
| B571    |            |

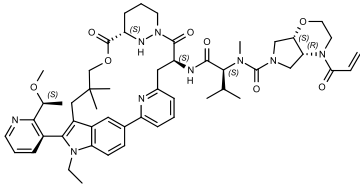
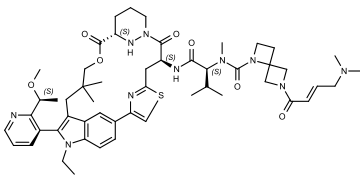
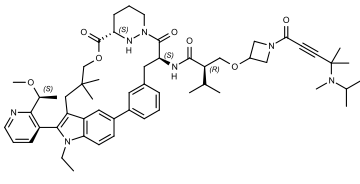
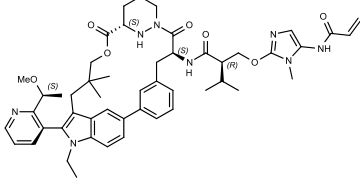
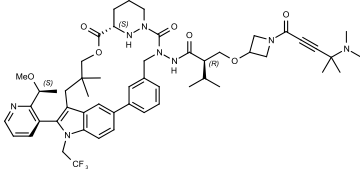
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B572    |    |
| B573    |    |
| B574    |   |
| B575    |  |
| B576    |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B577    |    |
| B578    |    |
| B579    |   |
| B580    |  |
| B581    |  |





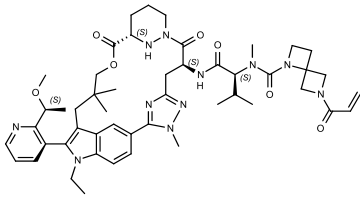
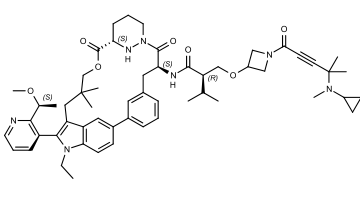
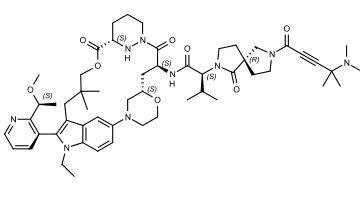
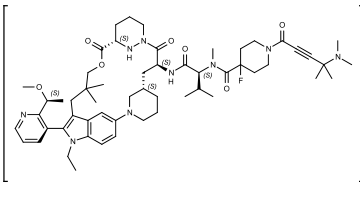
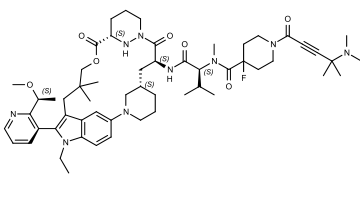
| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| B592    |            |
| B593    |            |
| B594    |            |
| B595    |            |
| B596    |            |

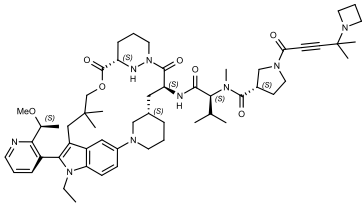
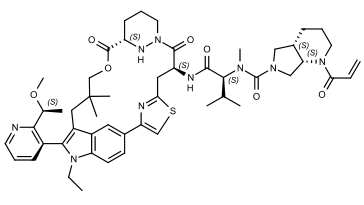
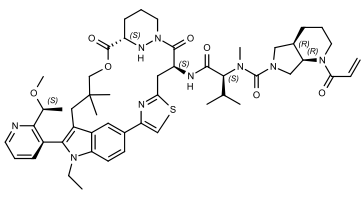
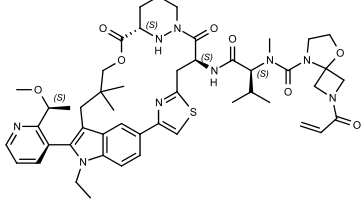
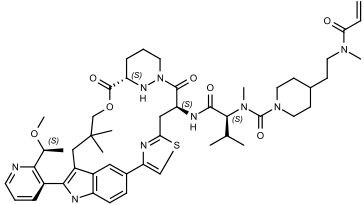
| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B597</b> |    |
| <b>B598</b> |    |
| <b>B599</b> |   |
| <b>B600</b> |  |
| <b>B601</b> |  |

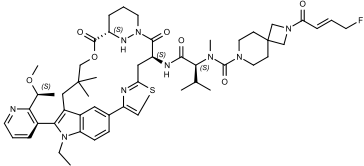
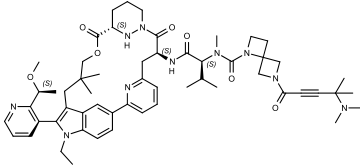
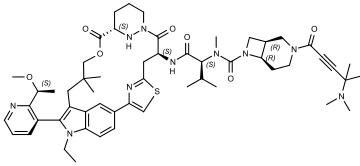
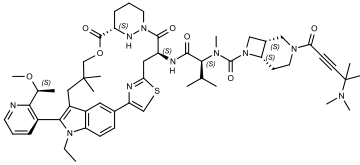
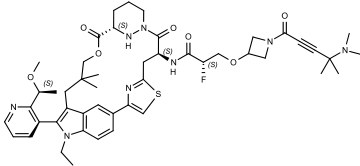


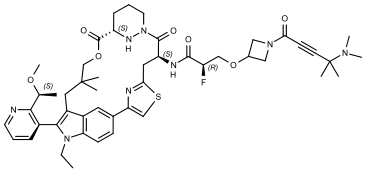
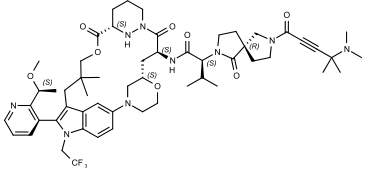
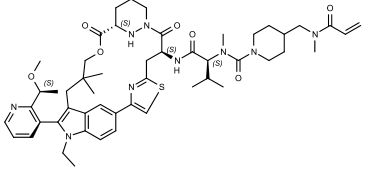
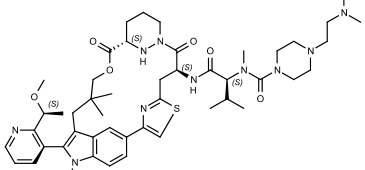
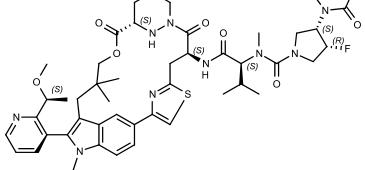


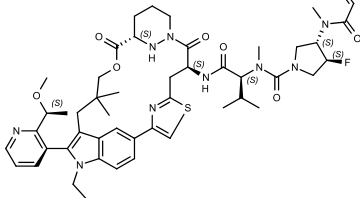
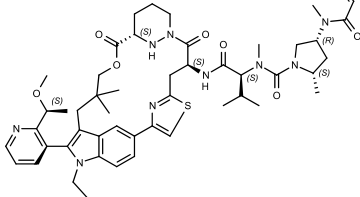
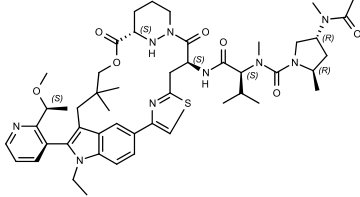
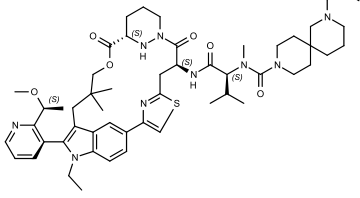
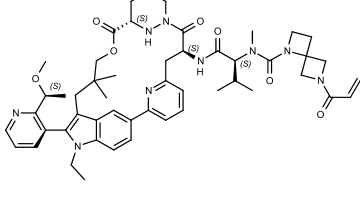


| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B612</b> |    |
| <b>B613</b> |    |
| <b>B614</b> |   |
| <b>B615</b> |  |
| <b>B616</b> |  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B617</b> |    |
| <b>B618</b> |    |
| <b>B619</b> |   |
| <b>B620</b> |  |
| <b>B621</b> |  |

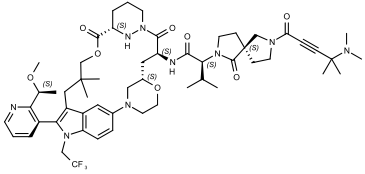
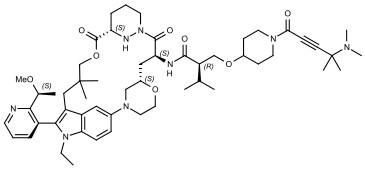
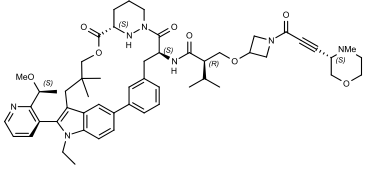
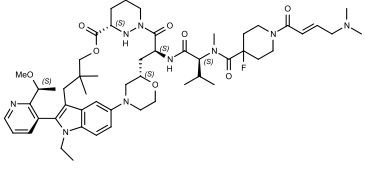
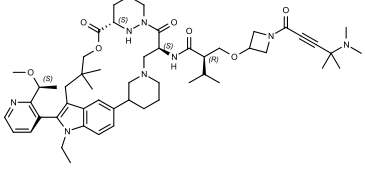
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B622    |    |
| B623    |    |
| B624    |   |
| B625    |  |
| B626    |  |

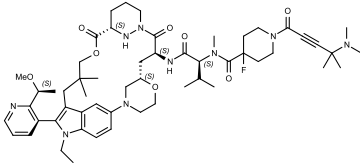
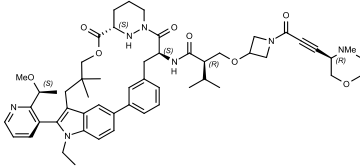
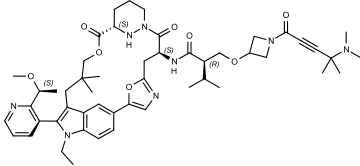
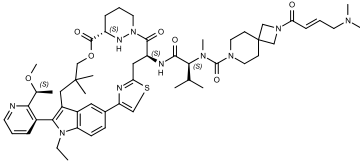
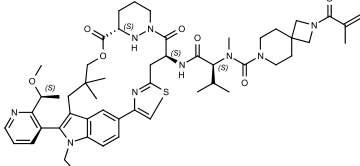
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B627    |    |
| B628    |    |
| B629    |   |
| B630    |  |
| B631    |  |

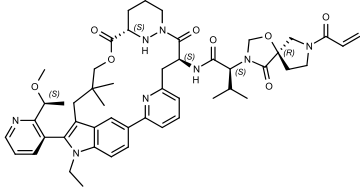
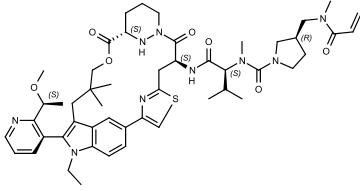
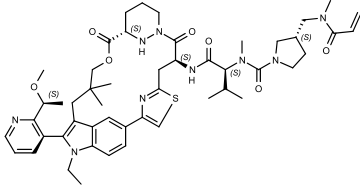
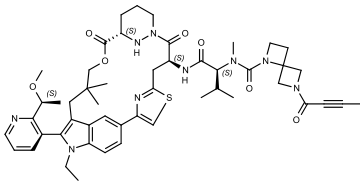
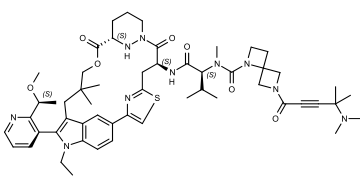
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B632    |    |
| B633    |    |
| B634    |   |
| B635    |  |
| B636    |  |

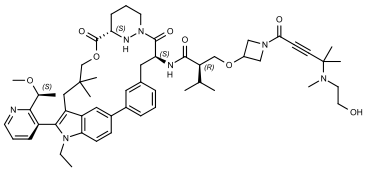
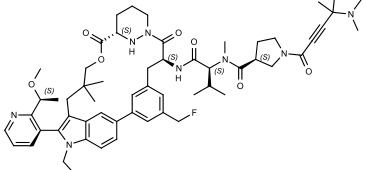
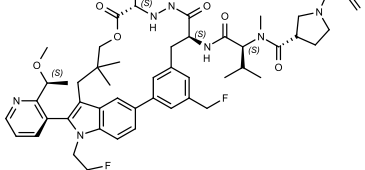
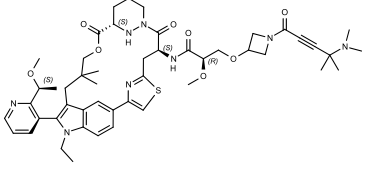
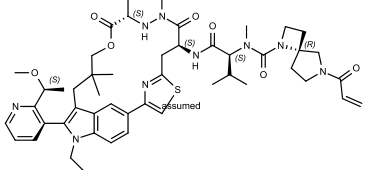


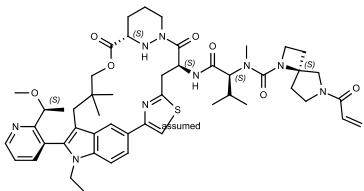
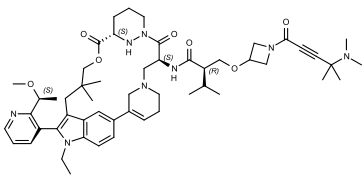
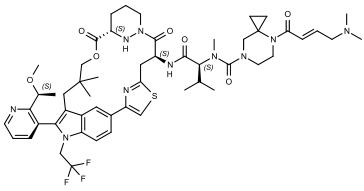
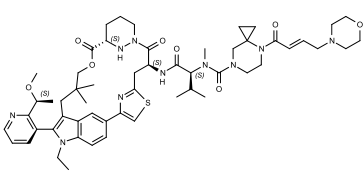
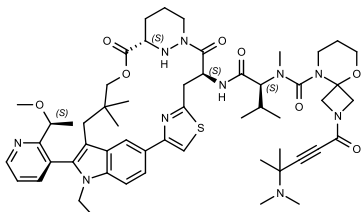


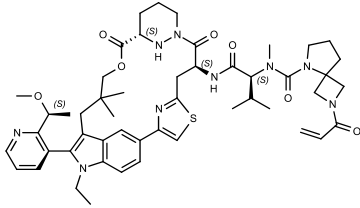
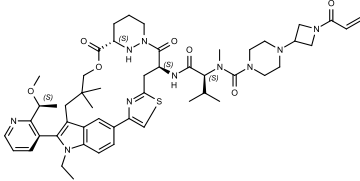
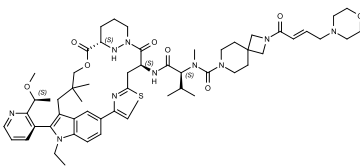
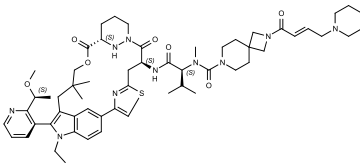
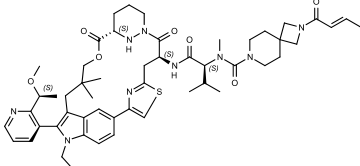
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B642    |    |
| B643    |    |
| B644    |   |
| B645    |  |
| B646    |  |

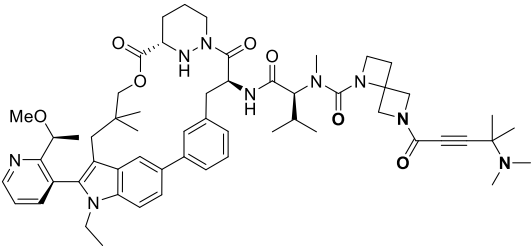
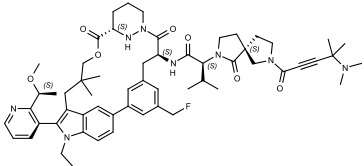
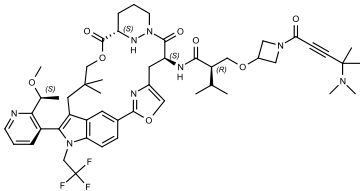
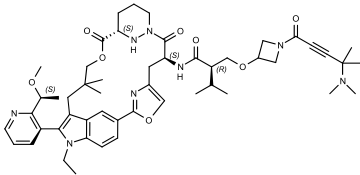
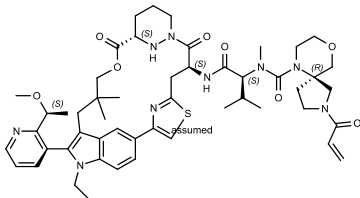
| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B647</b> |    |
| <b>B648</b> |    |
| <b>B649</b> |   |
| <b>B650</b> |  |
| <b>B651</b> |  |

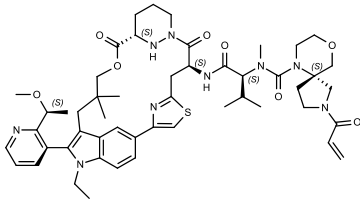
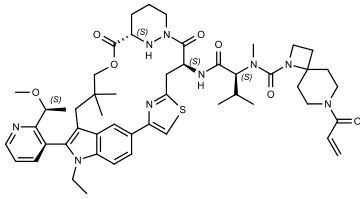
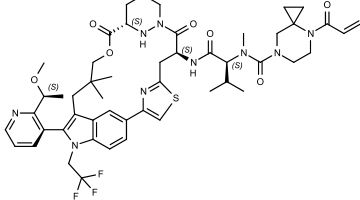
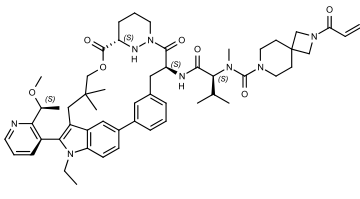
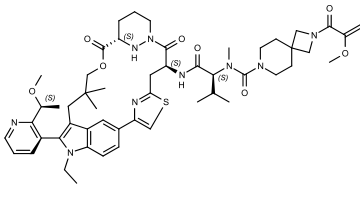
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B652    |    |
| B653    |    |
| B654    |   |
| B655    |  |
| B656    |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B657    |    |
| B658    |    |
| B659    |   |
| B660    |  |
| B661    |  |

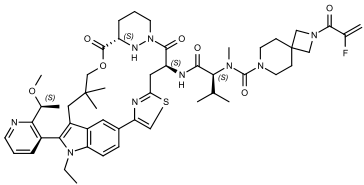
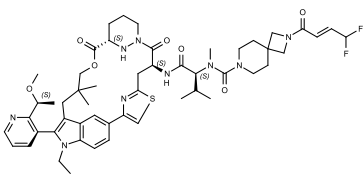
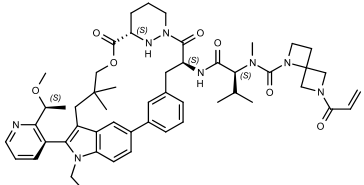
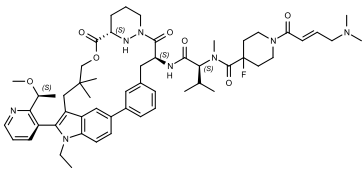
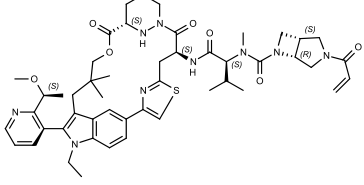
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B662    |    |
| B663    |    |
| B664    |   |
| B665    |  |
| B666    |  |

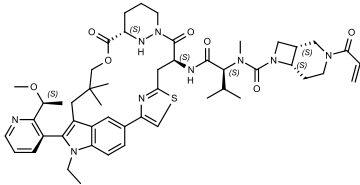
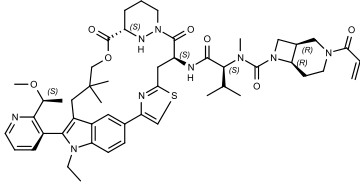
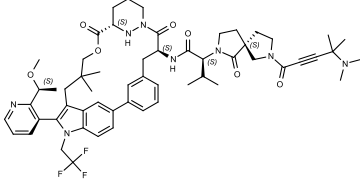
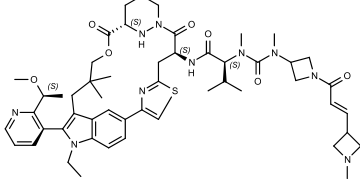
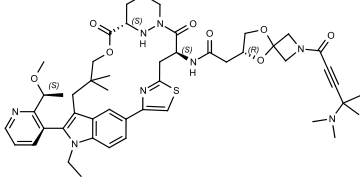
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B667    |    |
| B668    |    |
| B669    |   |
| B670    |  |
| B671    |  |

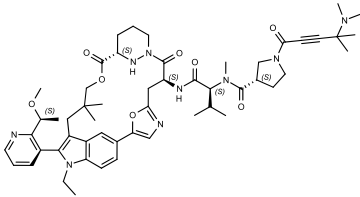
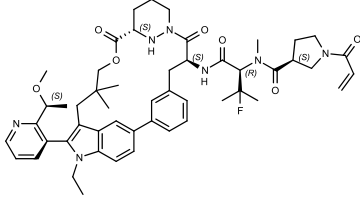
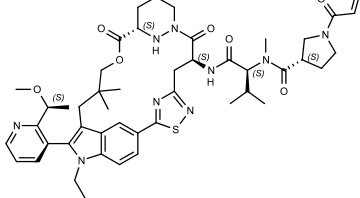
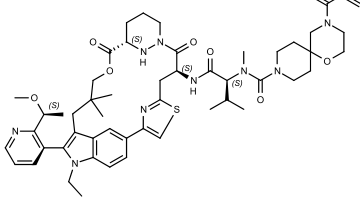
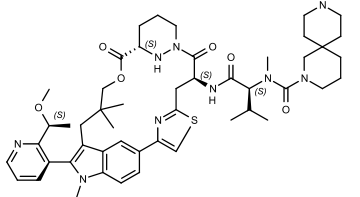
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B672    |   |
| B673    |    |
| B674    |   |
| B675    |  |
| B676    |  |

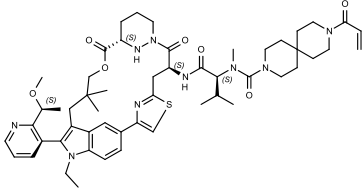
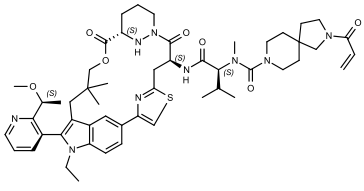
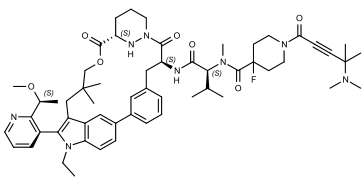
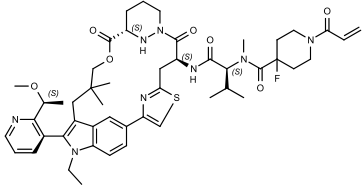
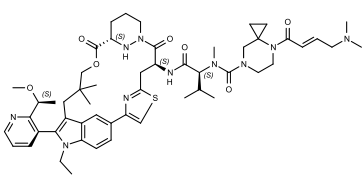
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B677    |    |
| B678    |    |
| B679    |   |
| B680    |  |
| B681    |  |



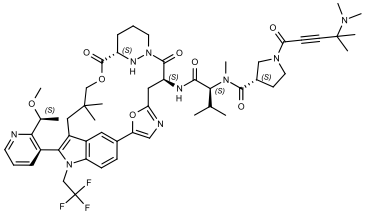
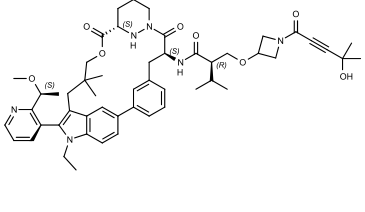
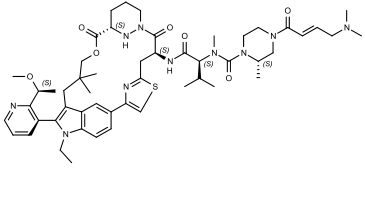
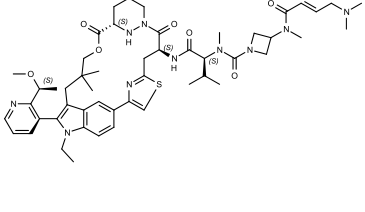
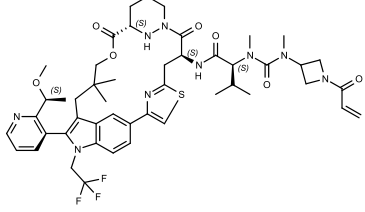
| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B682</b> |    |
| <b>B683</b> |    |
| <b>B684</b> |   |
| <b>B685</b> |  |
| <b>B686</b> |  |

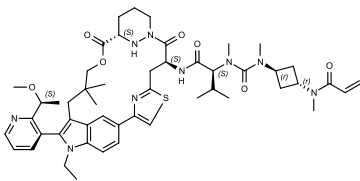
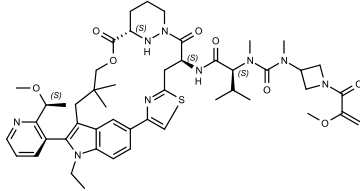
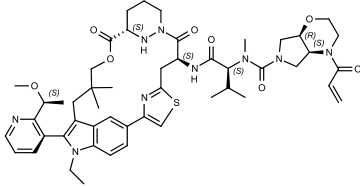
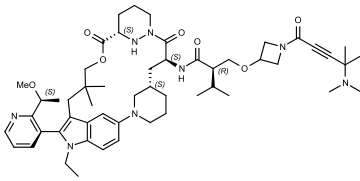
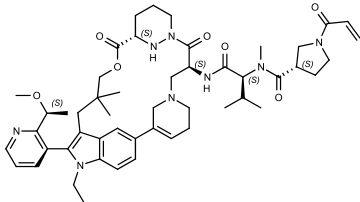
| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B687</b> |    |
| <b>B688</b> |    |
| <b>B689</b> |   |
| <b>B690</b> |  |
| <b>B691</b> |  |

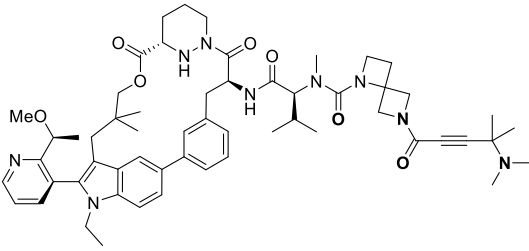
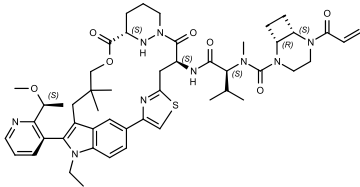
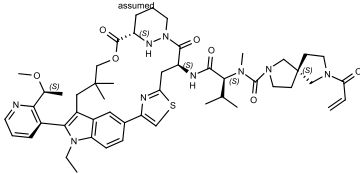
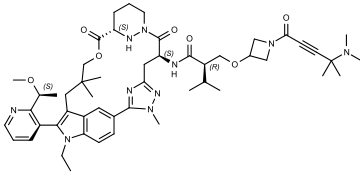
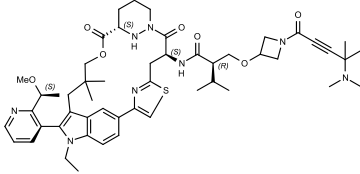
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B692    |    |
| B693    |    |
| B694    |   |
| B695    |  |
| B696    |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B697    |    |
| B698    |    |
| B699    |   |
| B700    |  |
| B701    |  |

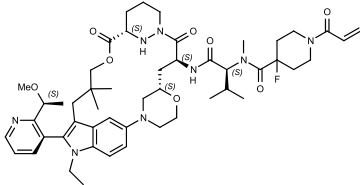
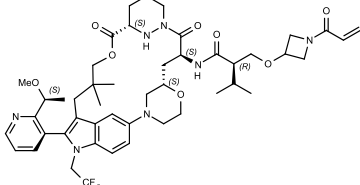
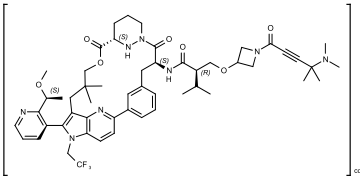
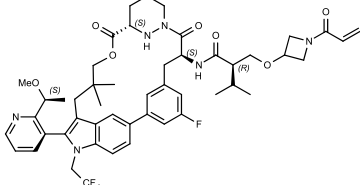
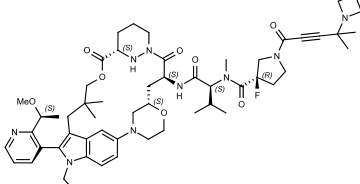


| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B707</b> |    |
| <b>B708</b> |    |
| <b>B709</b> |   |
| <b>B710</b> |  |
| <b>B711</b> |  |

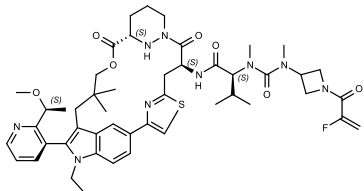
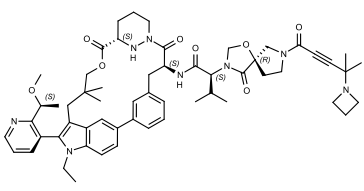
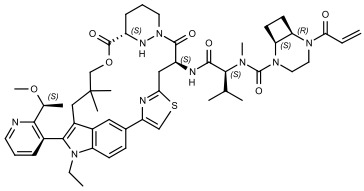
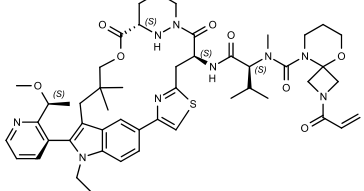
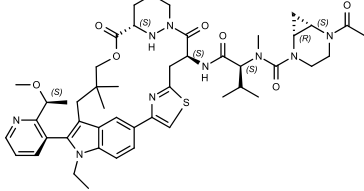
| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B712</b> |    |
| <b>B713</b> |    |
| <b>B714</b> |   |
| <b>B715</b> |  |
| <b>B716</b> |  |

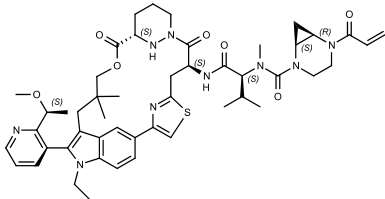
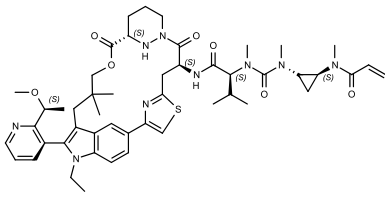
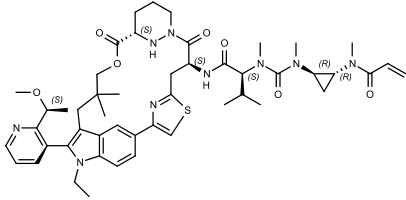
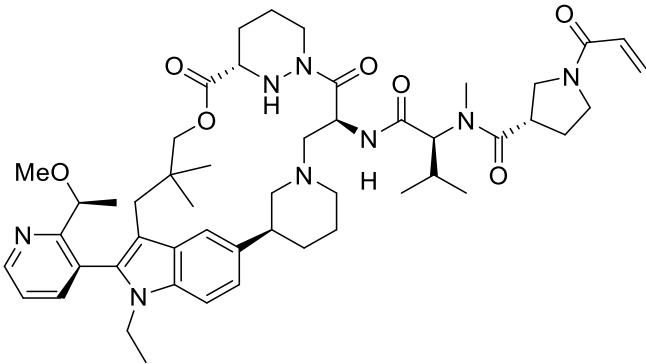
| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B717</b> |   |
| <b>B718</b> |    |
| <b>B719</b> |   |
| <b>B720</b> |  |
| <b>B721</b> |  |

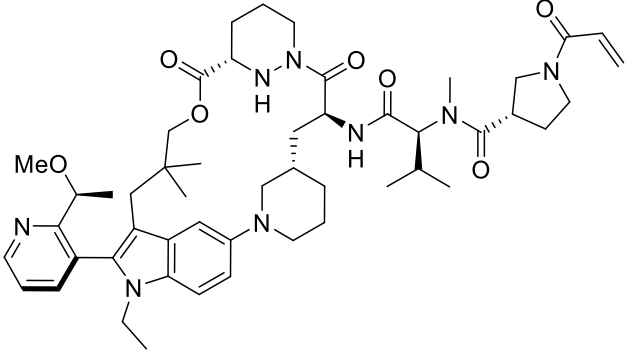
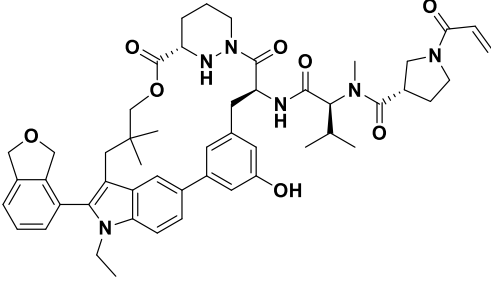
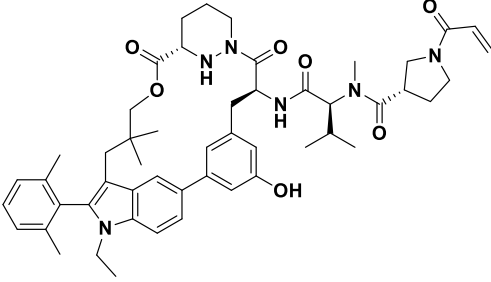
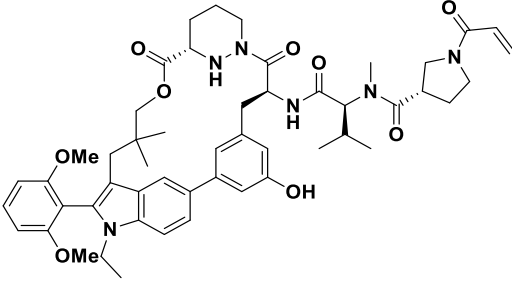
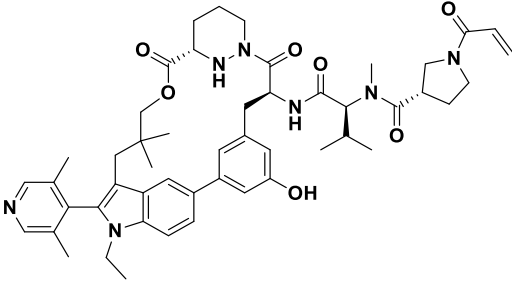


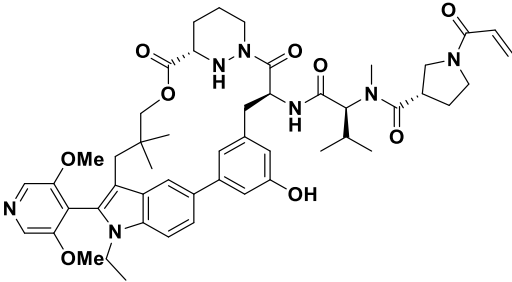
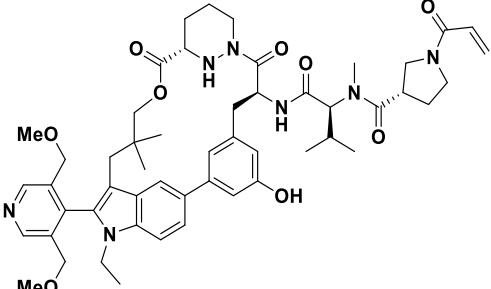
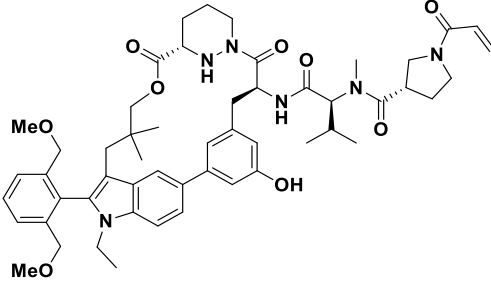
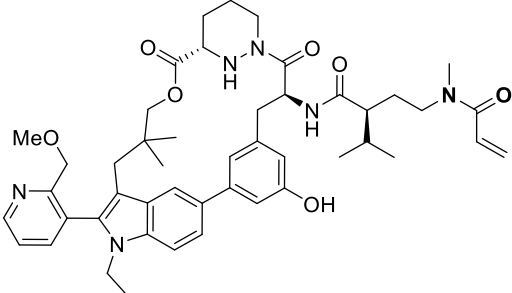
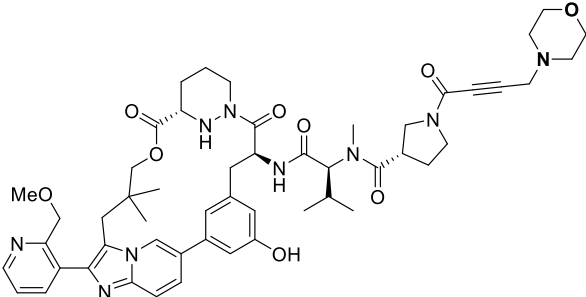
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B722    |    |
| B723    |    |
| B724    |   |
| B725    |  |
| B726    |  |

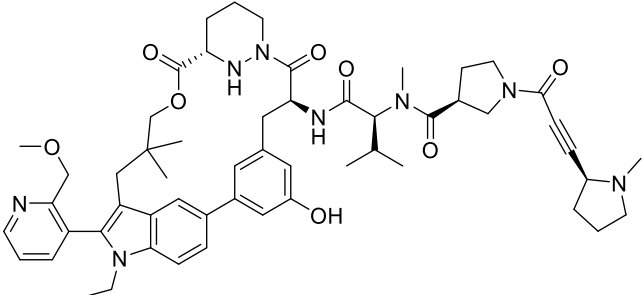
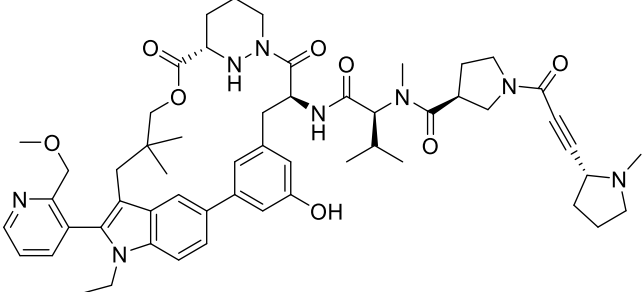
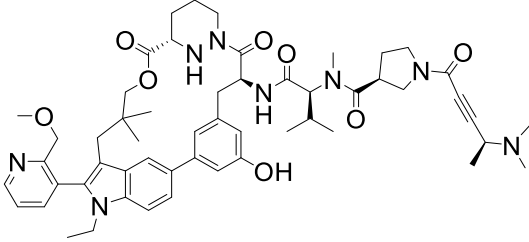
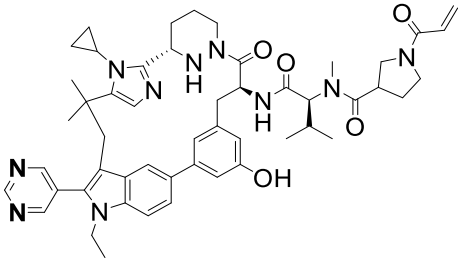
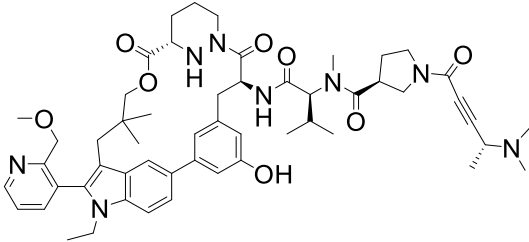
| Ej. n.º     | Estructura |
|-------------|------------|
| <b>B727</b> |            |
| <b>B728</b> |            |
| <b>B729</b> |            |
| <b>B730</b> |            |
| <b>B731</b> |            |

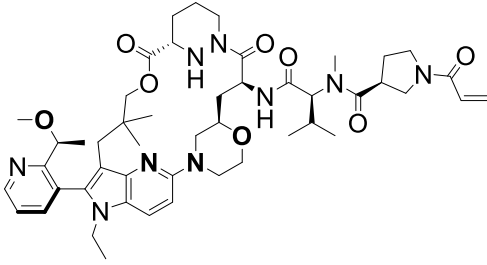
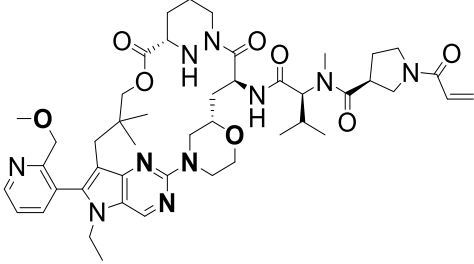
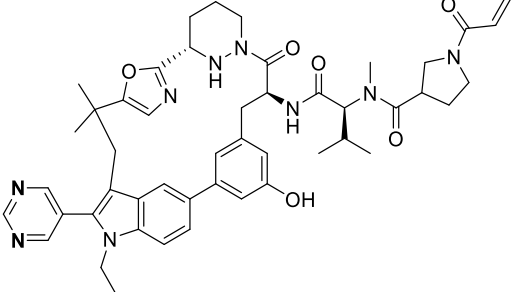
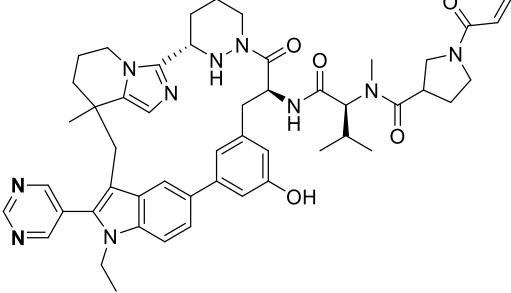
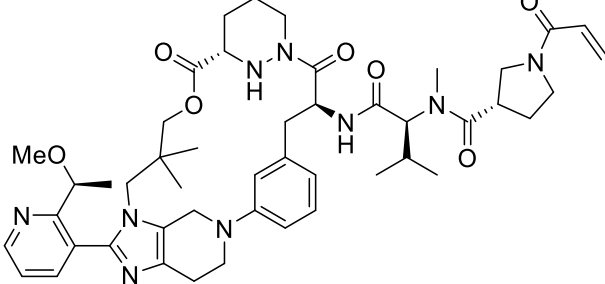
| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B732</b> |    |
| <b>B733</b> |    |
| <b>B734</b> |   |
| <b>B735</b> |  |
| <b>B736</b> |  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B737</b> |     |
| <b>B738</b> |     |
| <b>B739</b> |    |
| <b>B740</b> |  |

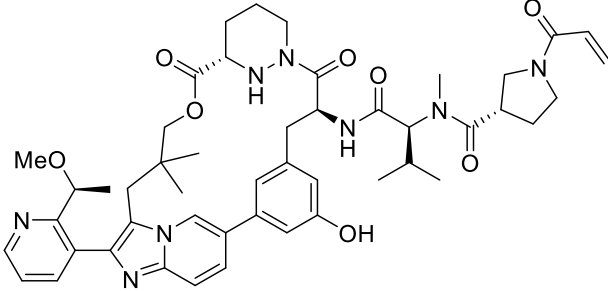
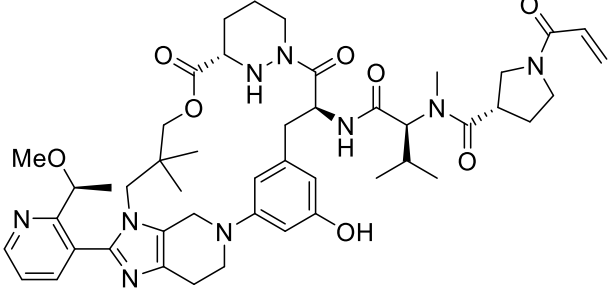
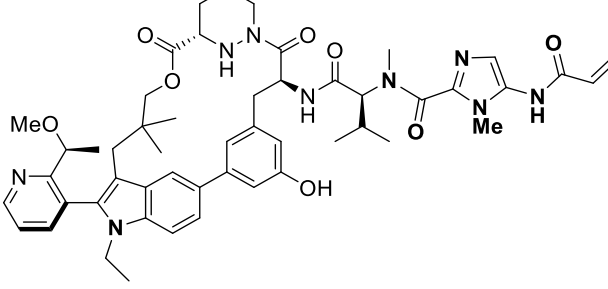
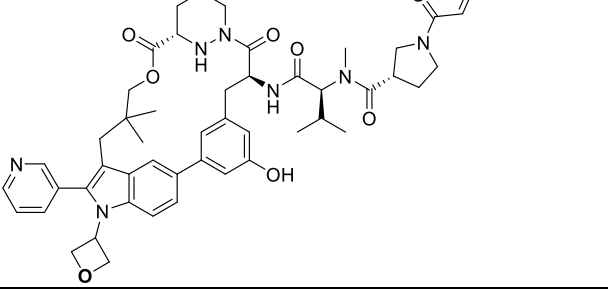
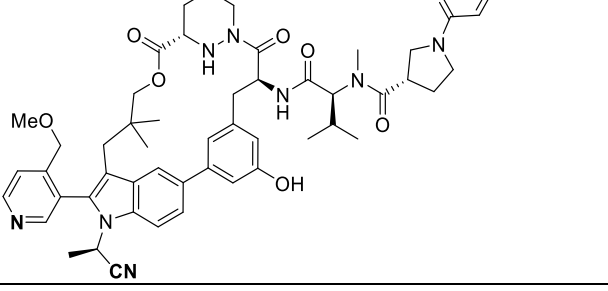
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B741</b> |    |
| <b>C1</b>   |    |
| <b>C2</b>   |   |
| <b>C3</b>   |  |
| <b>C4</b>   |  |

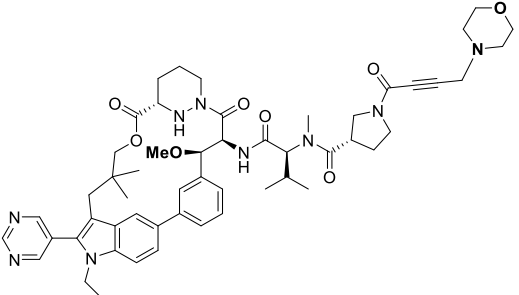
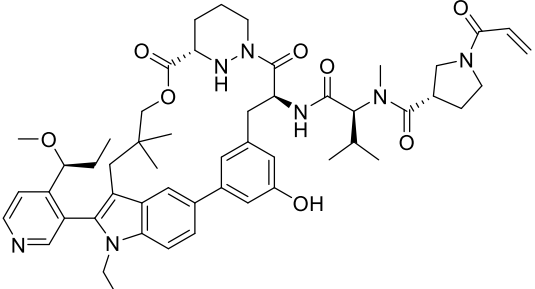
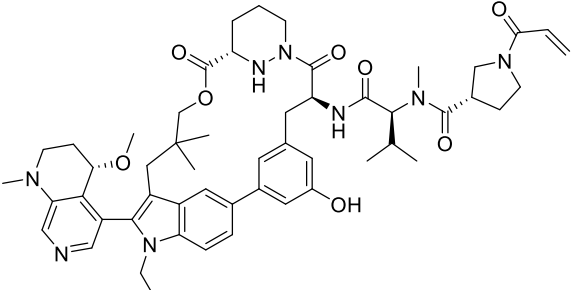
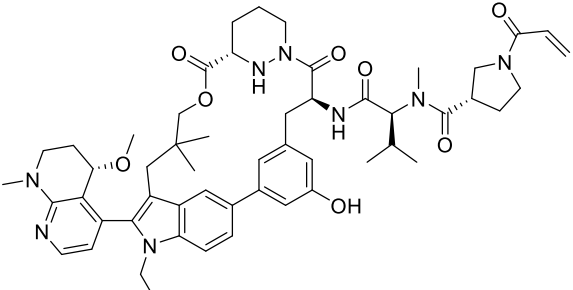
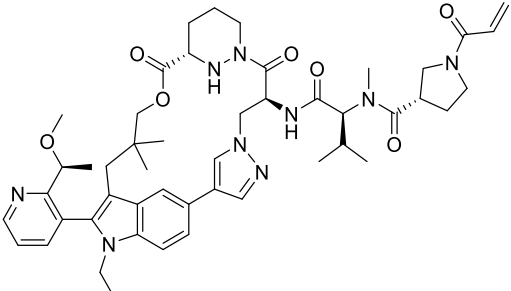
| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| C5      |    |
| C6      |    |
| C7      |   |
| C11     |  |
| C12     |  |

| Ej. n.º    | Estructura                                                                           |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C13</b> |    |
| <b>C18</b> |    |
| <b>C21</b> |   |
| <b>C22</b> |   |
| <b>C25</b> |  |

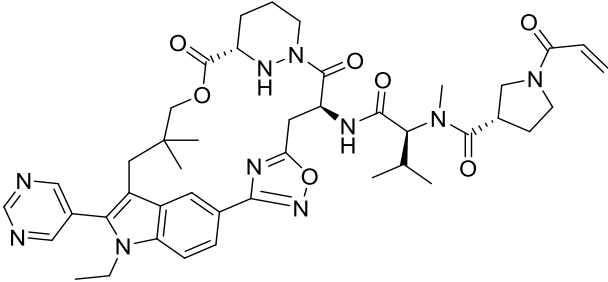
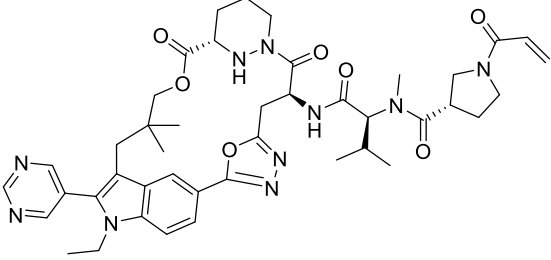
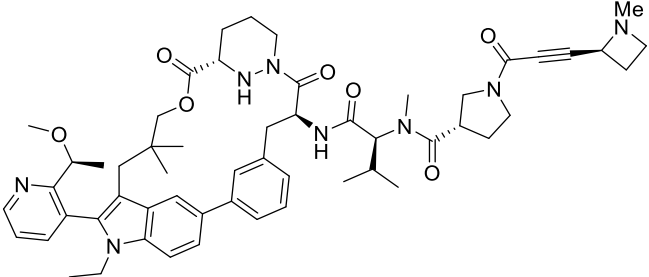
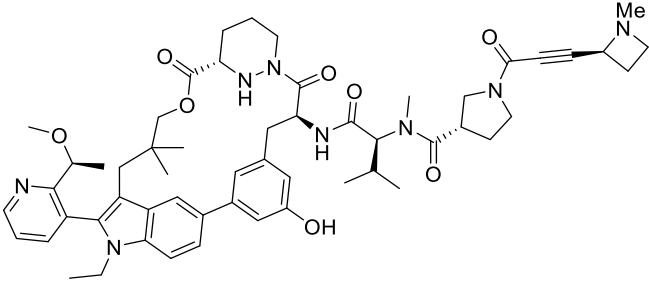
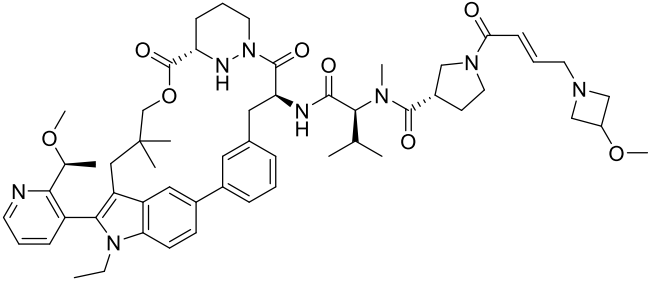
| Ej. n.º | Estructura                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C27     |  <p>Chemical structure of compound C27. It features a complex polycyclic system with a pyridine ring fused to a benzene ring, which is further fused to a nitrogen-containing ring. A methoxy group is attached to the pyridine ring. The structure includes a piperidine ring, a carbamate group, and a vinyl group.</p>   |
| C28     |  <p>Chemical structure of compound C28. It features a complex polycyclic system with a pyridine ring fused to a benzene ring, which is further fused to a nitrogen-containing ring. A methoxy group is attached to the pyridine ring. The structure includes a piperidine ring, a carbamate group, and a vinyl group.</p>   |
| C29     |  <p>Chemical structure of compound C29. It features a complex polycyclic system with a pyridine ring fused to a benzene ring, which is further fused to a nitrogen-containing ring. A methoxy group is attached to the pyridine ring. The structure includes a piperidine ring, a carbamate group, and a vinyl group.</p>  |
| C30     |  <p>Chemical structure of compound C30. It features a complex polycyclic system with a pyridine ring fused to a benzene ring, which is further fused to a nitrogen-containing ring. A methoxy group is attached to the pyridine ring. The structure includes a piperidine ring, a carbamate group, and a vinyl group.</p> |
| C32     |  <p>Chemical structure of compound C32. It features a complex polycyclic system with a pyridine ring fused to a benzene ring, which is further fused to a nitrogen-containing ring. A methoxy group is attached to the pyridine ring. The structure includes a piperidine ring, a carbamate group, and a vinyl group.</p> |



| Ej. n.º    | Estructura                                                                           |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C34</b> |    |
| <b>C38</b> |    |
| <b>C47</b> |   |
| <b>C64</b> |  |
| <b>C65</b> |  |

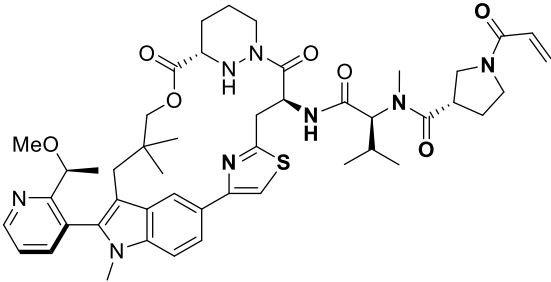
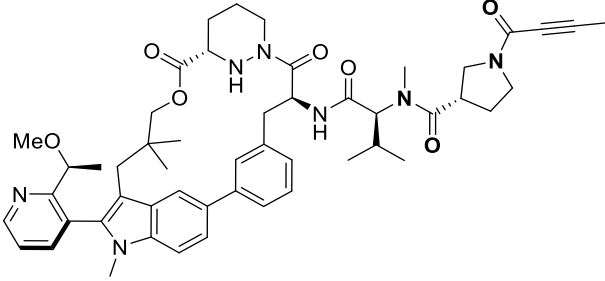
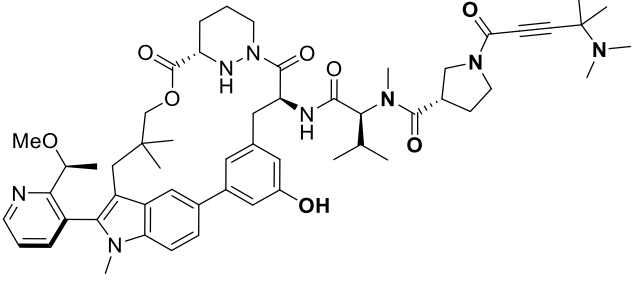
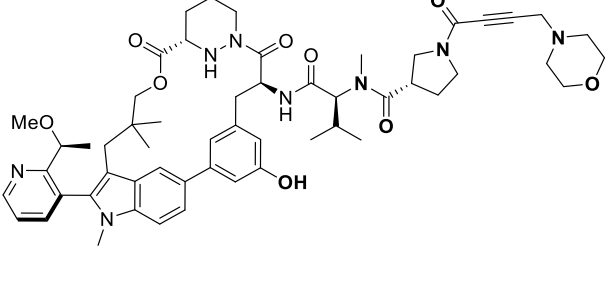
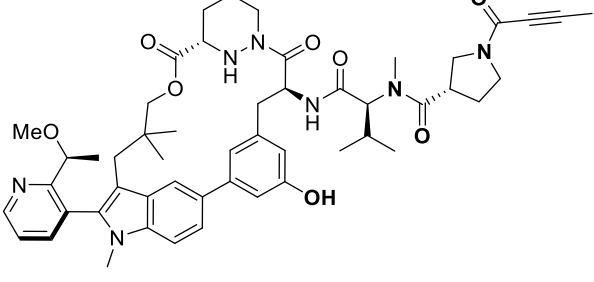
| Ej. n.º    | Estructura                                                                           |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C66</b> |    |
| <b>C70</b> |    |
| <b>C73</b> |   |
| <b>C74</b> |  |
| <b>C75</b> |  |

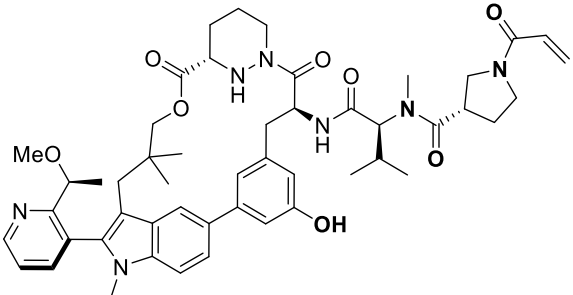
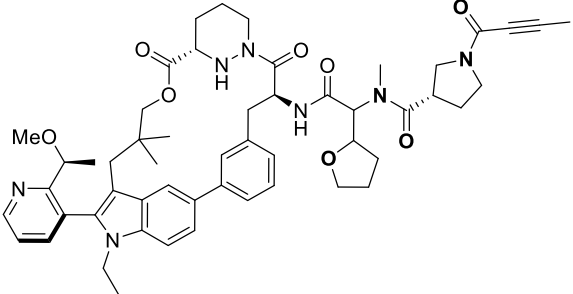
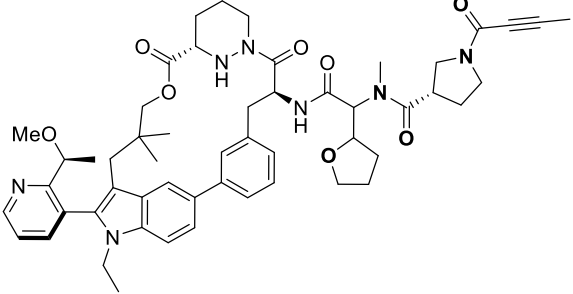
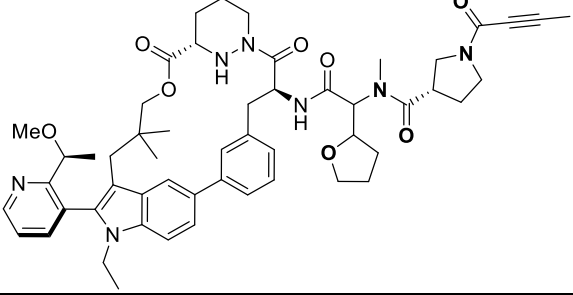
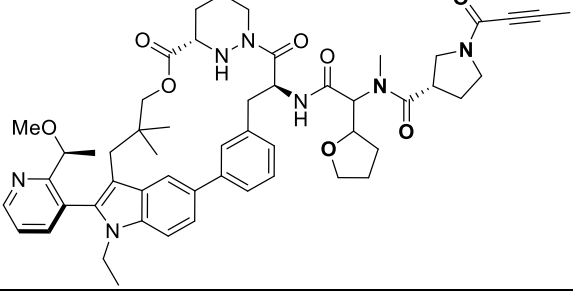
| Ej. n.º    | Estructura |
|------------|------------|
| <b>C76</b> |            |
| <b>C77</b> |            |
| <b>C81</b> |            |
| <b>C83</b> |            |
| <b>C85</b> |            |

| Ej. n.º    | Estructura                                                                           |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C86</b> |    |
| <b>C87</b> |    |
| <b>C88</b> |   |
| <b>C89</b> |  |
| <b>C90</b> |  |

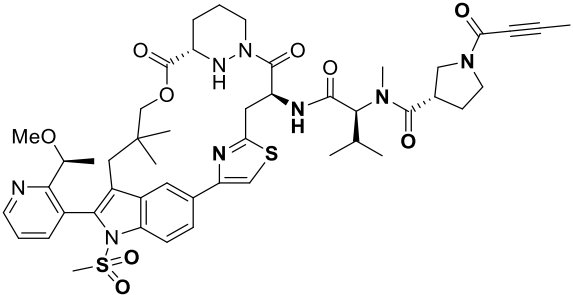
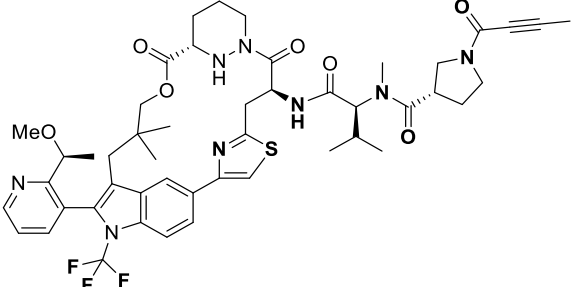
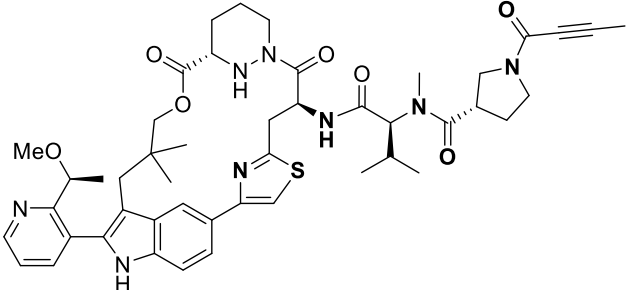
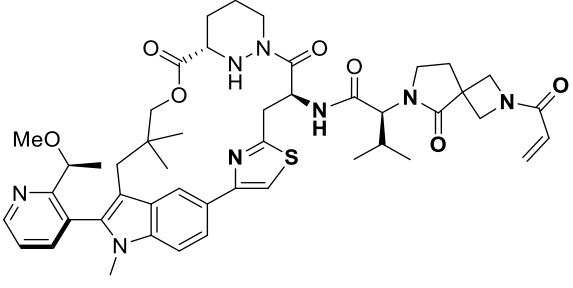
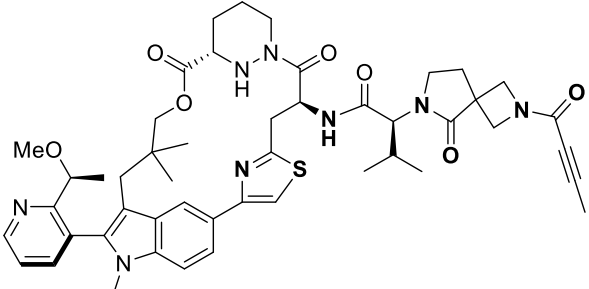
| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| C91     |            |
| C96     |            |
| C97     |            |
| C102    |            |
| C103    |            |



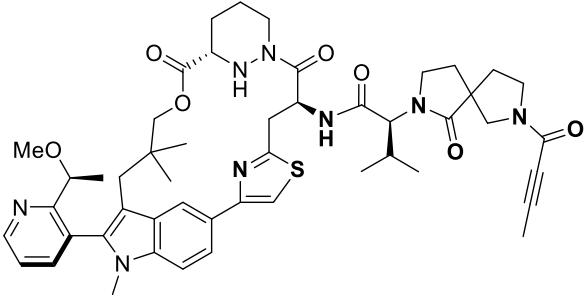
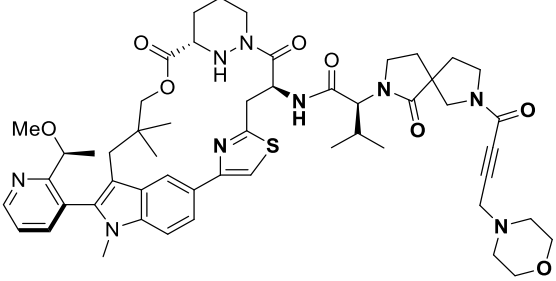
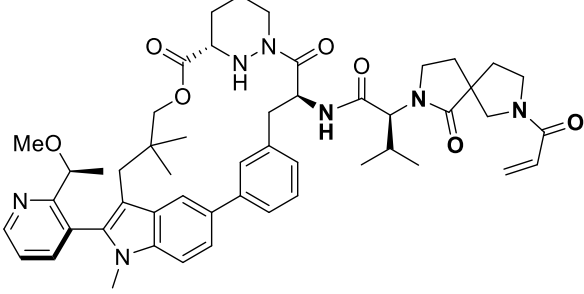
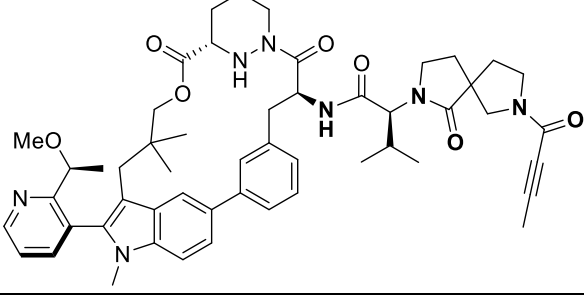
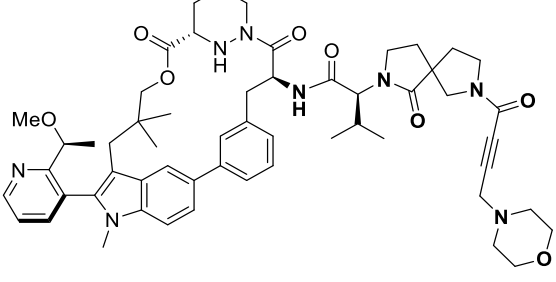
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C112</b> |    |
| <b>C113</b> |    |
| <b>C115</b> |   |
| <b>C116</b> |  |
| <b>C117</b> |  |

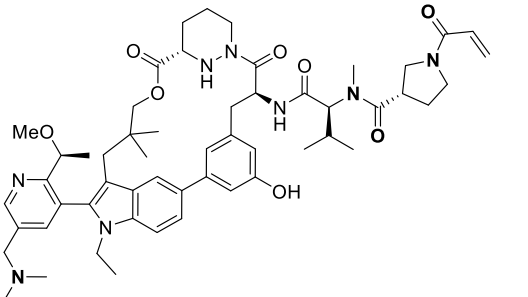
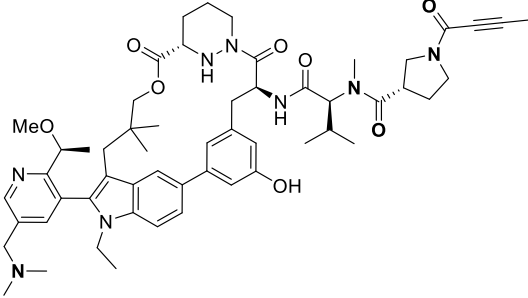
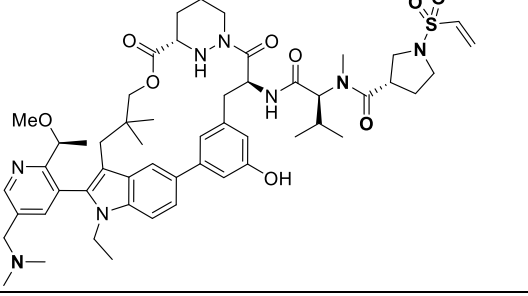
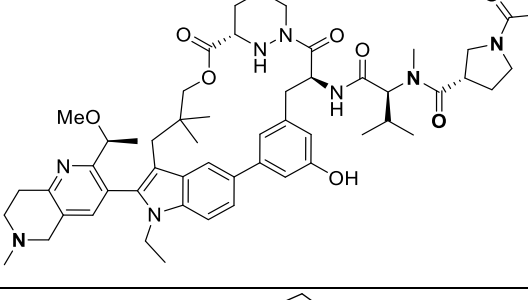
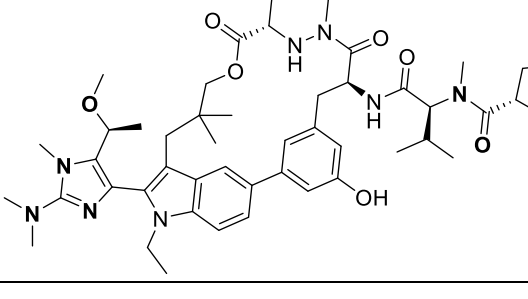
| Ej. n.º     | Estructura                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C118</b> |  <p>Chemical structure of compound C118. It features a central indole ring system. The indole nitrogen is substituted with a methyl group. At the 2-position of the indole, there is a 4-methoxyphenyl group. At the 3-position, there is a 4-hydroxyphenyl group. The 4-position of the indole is substituted with a complex side chain: a 2-methoxy-2-methylpropyl group, a 2-methyl-2-oxoethyl group, a 2-methyl-2-oxoethyl group, a 2-methyl-2-oxoethyl group, and a 2-methyl-2-oxoethyl group. The side chain also includes a 2-methyl-2-oxoethyl group and a 2-methyl-2-oxoethyl group.</p>   |
| <b>C119</b> |  <p>Chemical structure of compound C119. It features a central indole ring system. The indole nitrogen is substituted with an ethyl group. At the 2-position of the indole, there is a 4-methoxyphenyl group. At the 3-position, there is a 4-hydroxyphenyl group. The 4-position of the indole is substituted with a complex side chain: a 2-methoxy-2-methylpropyl group, a 2-methyl-2-oxoethyl group, a 2-methyl-2-oxoethyl group, a 2-methyl-2-oxoethyl group, and a 2-methyl-2-oxoethyl group. The side chain also includes a 2-methyl-2-oxoethyl group and a 2-methyl-2-oxoethyl group.</p>   |
| <b>C120</b> |  <p>Chemical structure of compound C120. It features a central indole ring system. The indole nitrogen is substituted with an ethyl group. At the 2-position of the indole, there is a 4-methoxyphenyl group. At the 3-position, there is a 4-hydroxyphenyl group. The 4-position of the indole is substituted with a complex side chain: a 2-methoxy-2-methylpropyl group, a 2-methyl-2-oxoethyl group, a 2-methyl-2-oxoethyl group, a 2-methyl-2-oxoethyl group, and a 2-methyl-2-oxoethyl group. The side chain also includes a 2-methyl-2-oxoethyl group and a 2-methyl-2-oxoethyl group.</p>  |
| <b>C121</b> |  <p>Chemical structure of compound C121. It features a central indole ring system. The indole nitrogen is substituted with an ethyl group. At the 2-position of the indole, there is a 4-methoxyphenyl group. At the 3-position, there is a 4-hydroxyphenyl group. The 4-position of the indole is substituted with a complex side chain: a 2-methoxy-2-methylpropyl group, a 2-methyl-2-oxoethyl group, a 2-methyl-2-oxoethyl group, a 2-methyl-2-oxoethyl group, and a 2-methyl-2-oxoethyl group. The side chain also includes a 2-methyl-2-oxoethyl group and a 2-methyl-2-oxoethyl group.</p> |
| <b>C122</b> |  <p>Chemical structure of compound C122. It features a central indole ring system. The indole nitrogen is substituted with an ethyl group. At the 2-position of the indole, there is a 4-methoxyphenyl group. At the 3-position, there is a 4-hydroxyphenyl group. The 4-position of the indole is substituted with a complex side chain: a 2-methoxy-2-methylpropyl group, a 2-methyl-2-oxoethyl group, a 2-methyl-2-oxoethyl group, a 2-methyl-2-oxoethyl group, and a 2-methyl-2-oxoethyl group. The side chain also includes a 2-methyl-2-oxoethyl group and a 2-methyl-2-oxoethyl group.</p> |

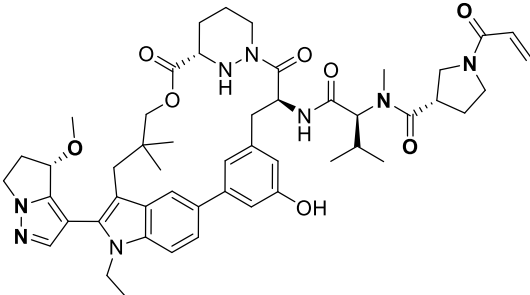
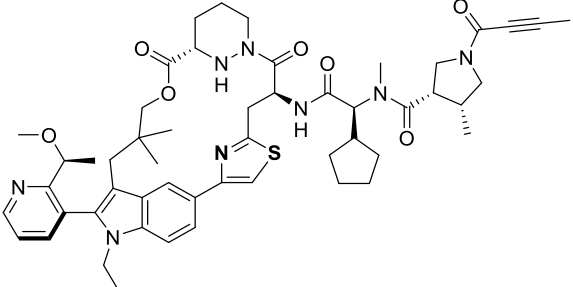
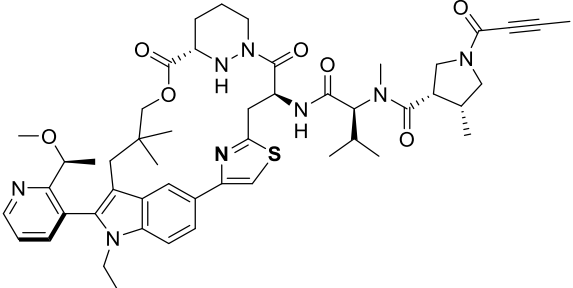
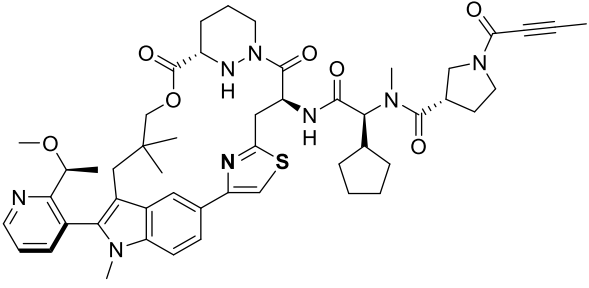
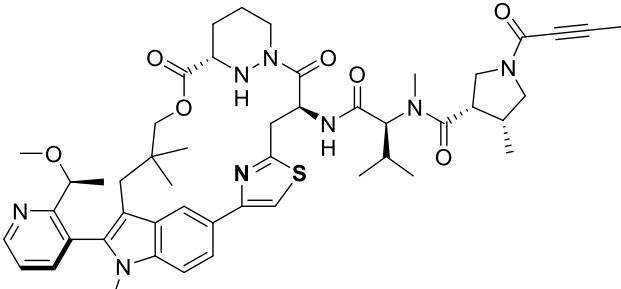


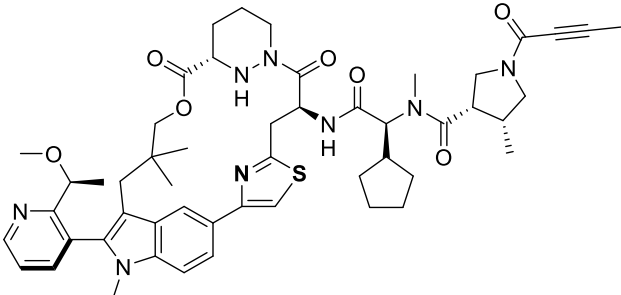
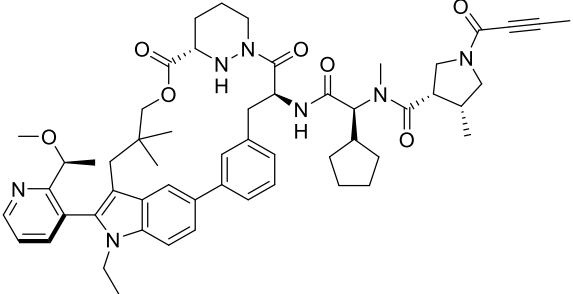
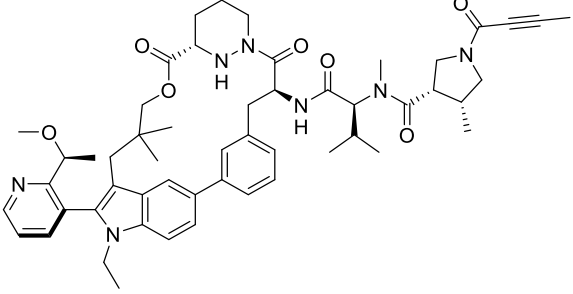
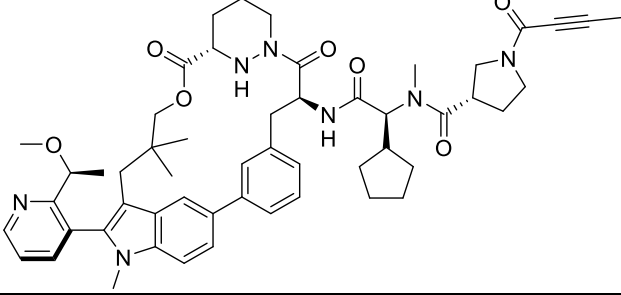
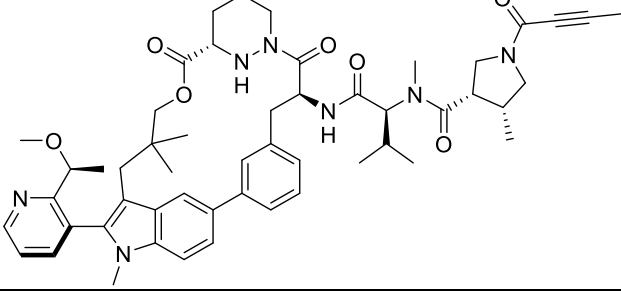
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C123</b> |    |
| <b>C124</b> |    |
| <b>C126</b> |   |
| <b>C127</b> |  |
| <b>C128</b> |  |

| Ej. n.º     | Estructura |
|-------------|------------|
| <b>C129</b> |            |
| <b>C130</b> |            |
| <b>C131</b> |            |
| <b>C132</b> |            |
| <b>C139</b> |            |

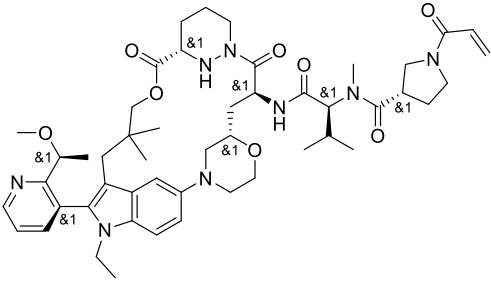
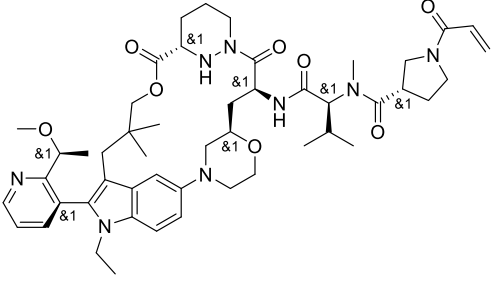
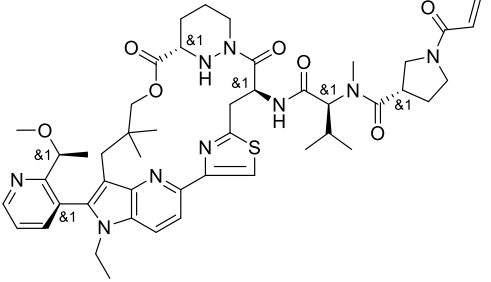
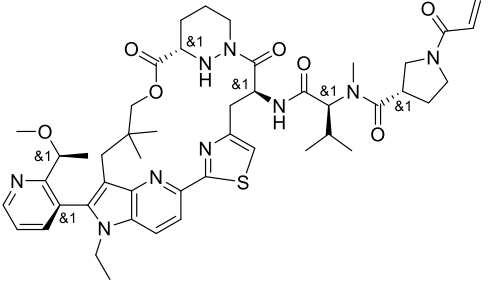
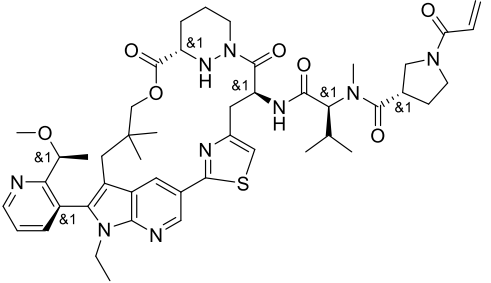
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C140</b> |    |
| <b>C141</b> |    |
| <b>C142</b> |   |
| <b>C143</b> |  |
| <b>C144</b> |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| C145    |    |
| C146    |    |
| C147    |   |
| C148    |  |
| C149    |  |

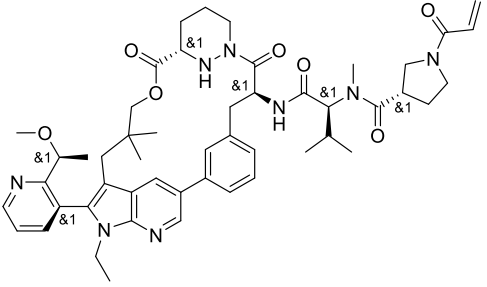
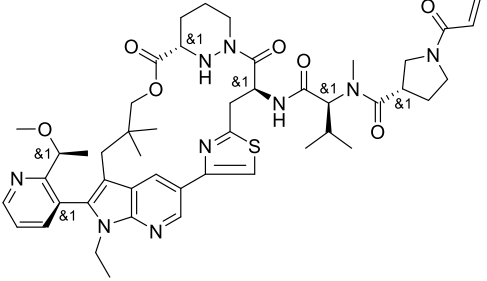
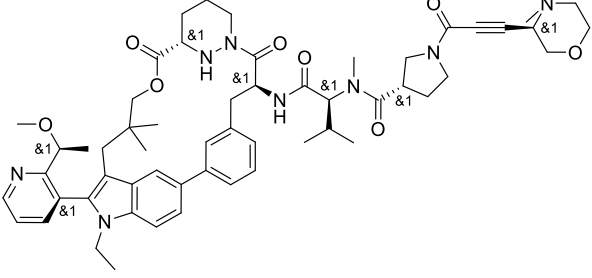
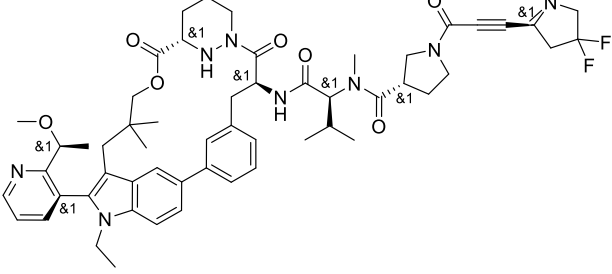
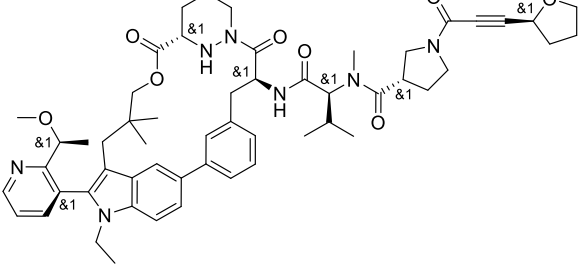
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C150</b> |    |
| <b>C161</b> |    |
| <b>C162</b> |   |
| <b>C163</b> |  |
| <b>C164</b> |  |

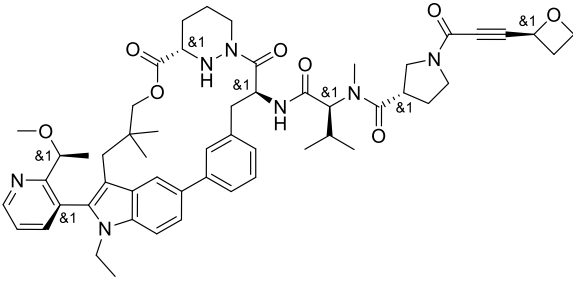
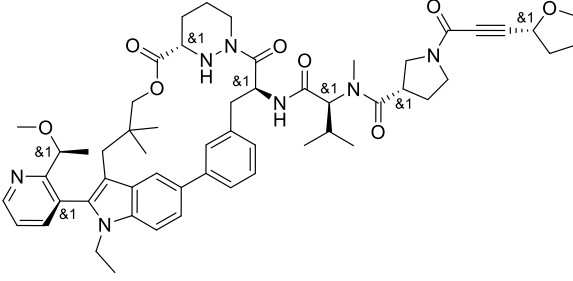
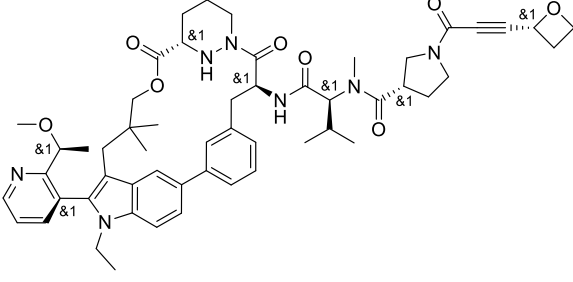
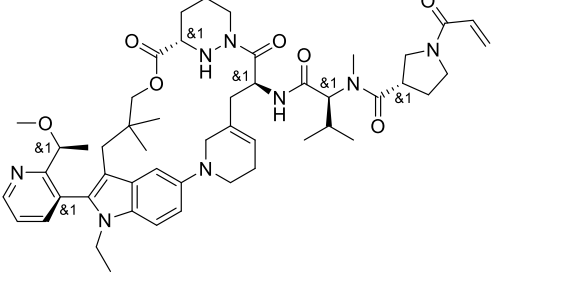
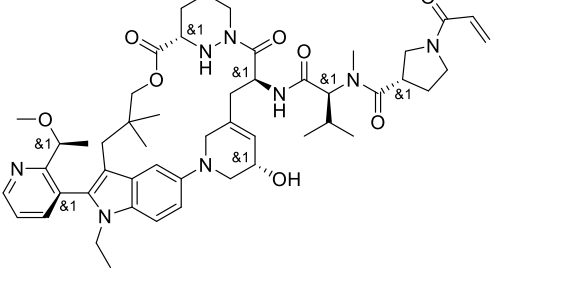
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C165</b> |    |
| <b>C167</b> |    |
| <b>C168</b> |   |
| <b>C169</b> |  |
| <b>C170</b> |  |

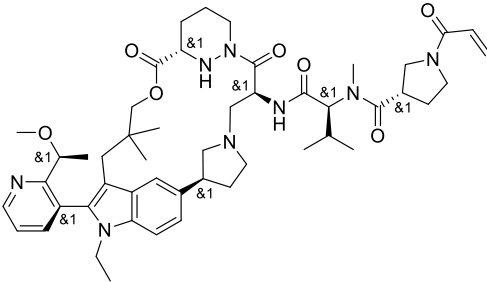
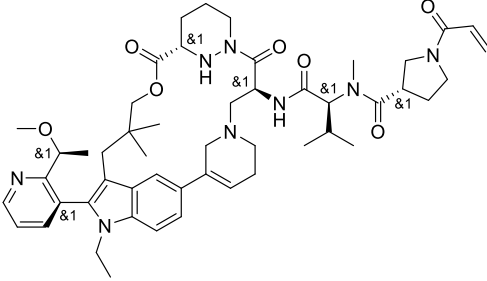
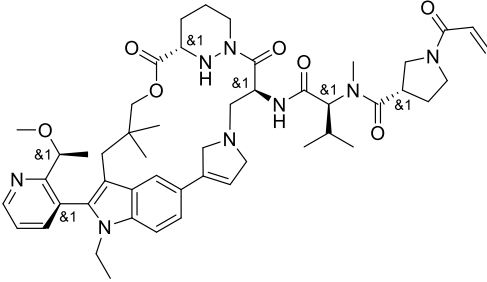
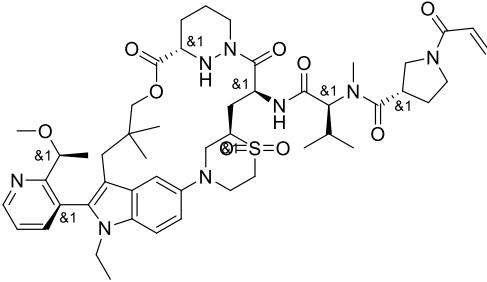
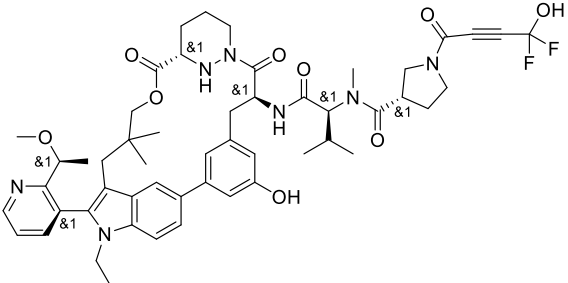
| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| C171    |            |
| C172    |            |
| C173    |            |
| C174    |            |
| C175    |            |

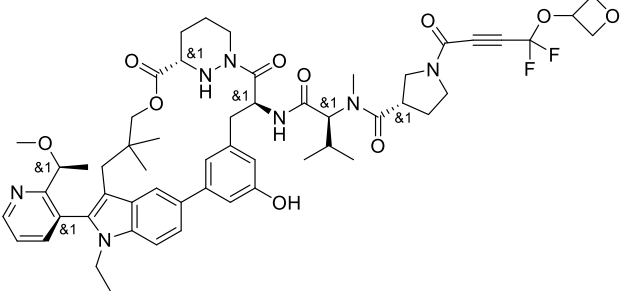
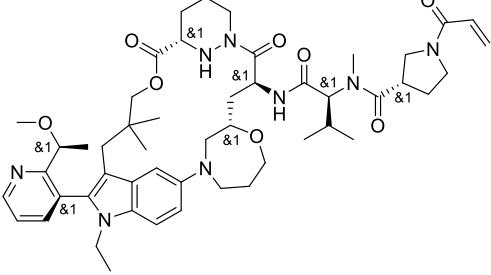
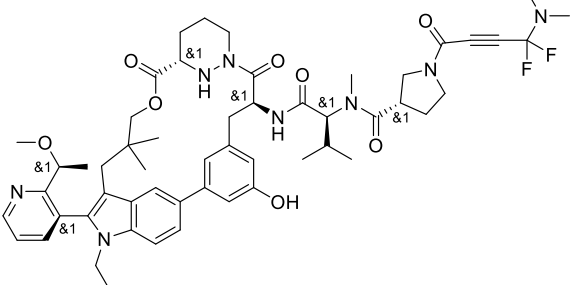
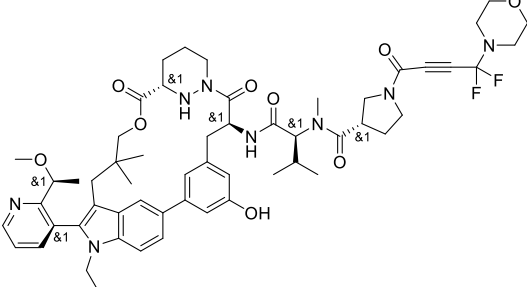
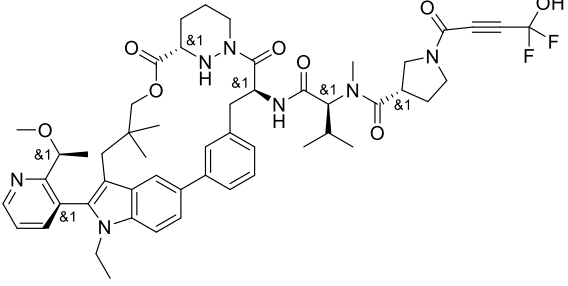
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C176</b> |    |
| <b>C177</b> |    |
| <b>C178</b> |   |
| <b>C179</b> |  |
| <b>C180</b> |  |



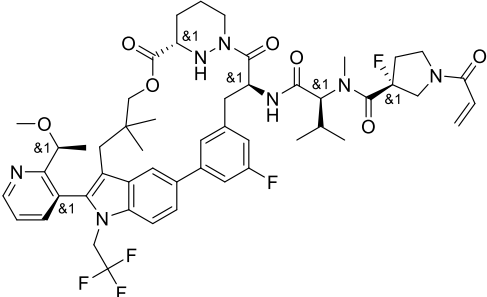
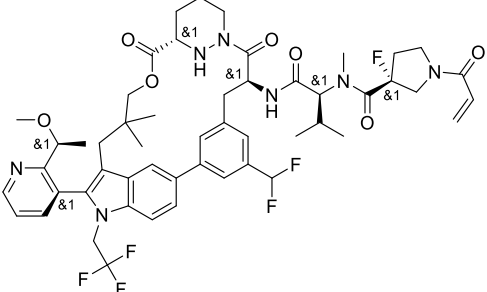
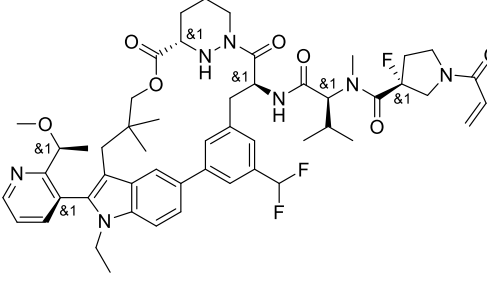
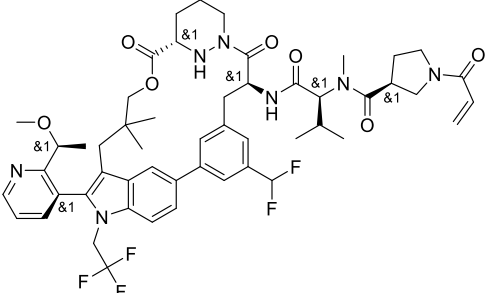
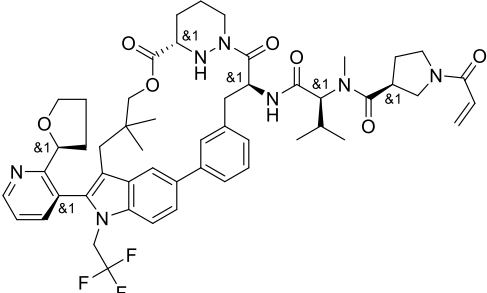
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C181</b> |    |
| <b>C182</b> |    |
| <b>C183</b> |   |
| <b>C184</b> |  |
| <b>C185</b> |  |

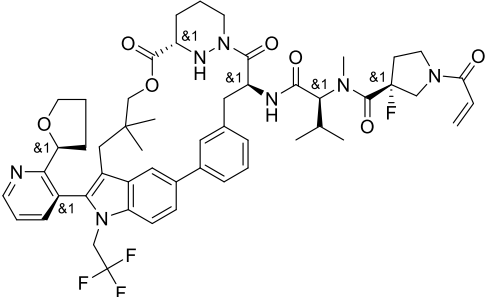
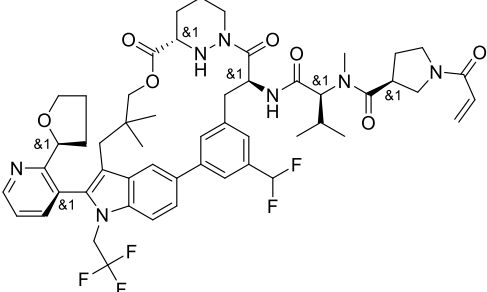
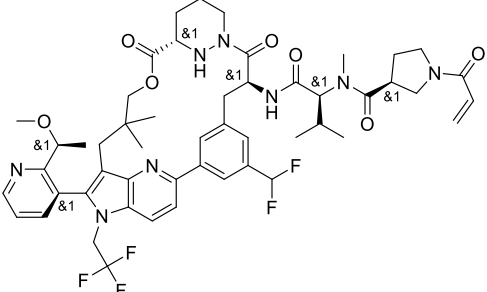
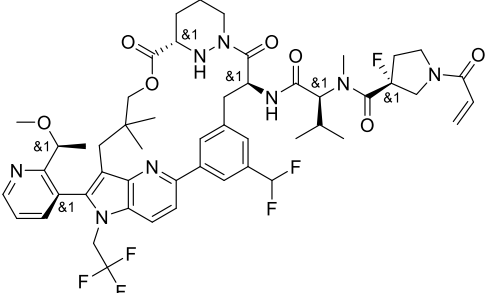
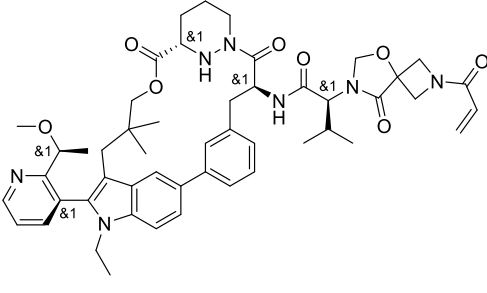
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C186</b> |    |
| <b>C187</b> |    |
| <b>C188</b> |   |
| <b>C189</b> |  |
| <b>C190</b> |  |

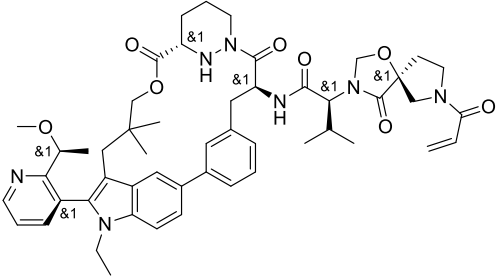
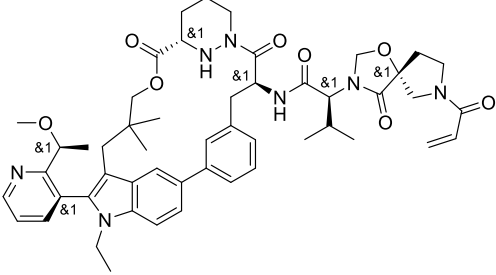
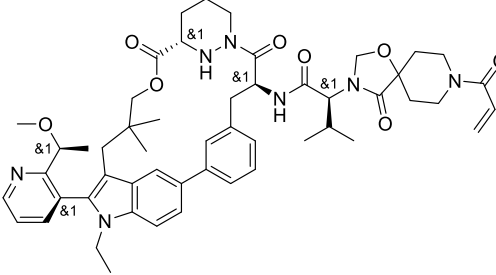
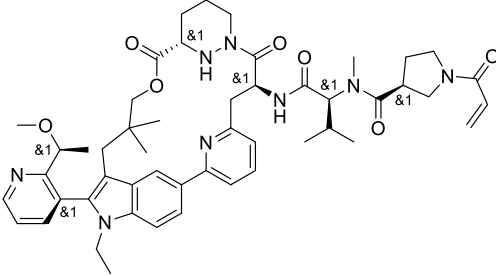
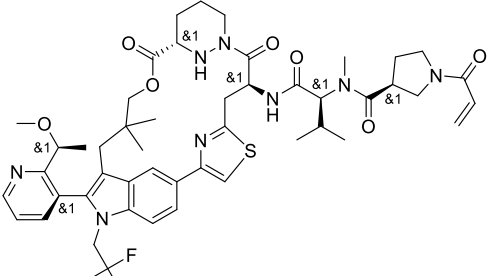
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C191</b> |    |
| <b>C192</b> |    |
| <b>C194</b> |   |
| <b>C195</b> |  |
| <b>C196</b> |  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C197</b> |    |
| <b>C198</b> |    |
| <b>C199</b> |   |
| <b>C200</b> |  |
| <b>C201</b> |  |

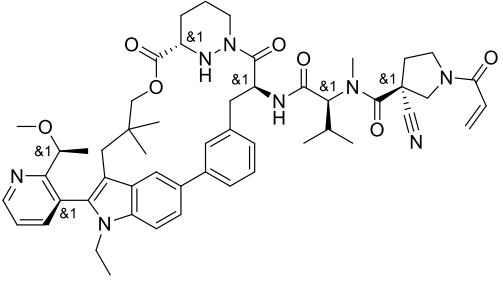
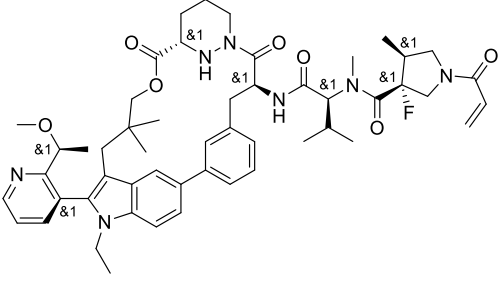
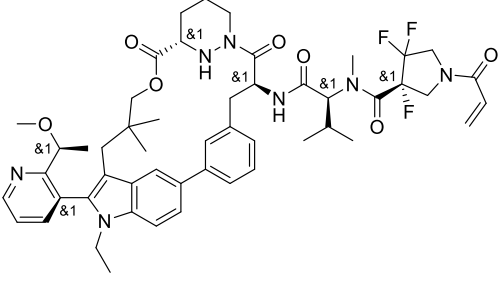
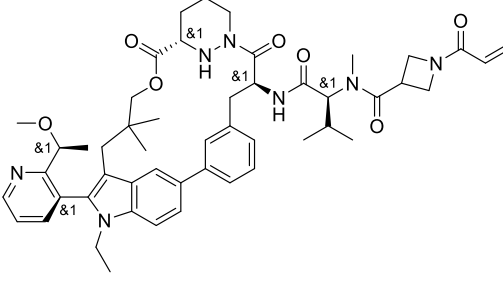
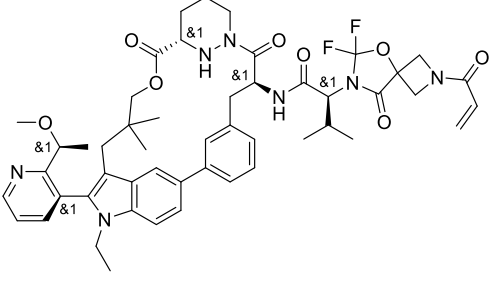


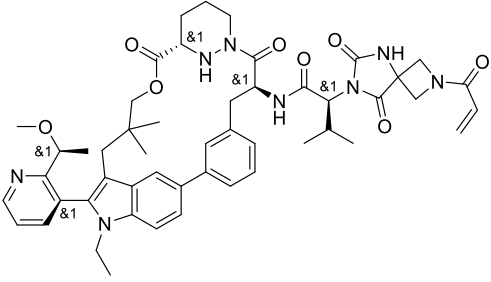
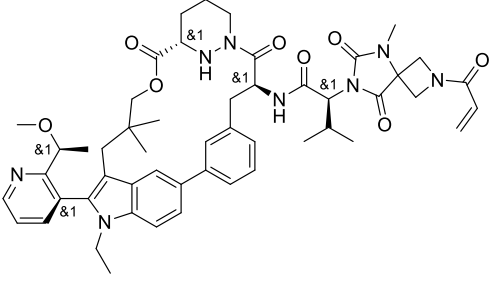
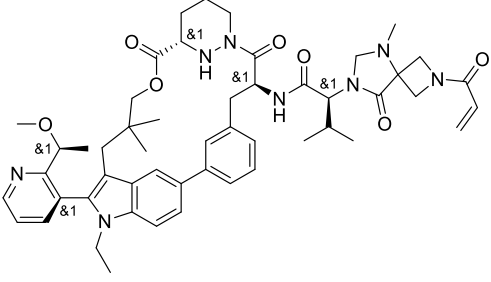
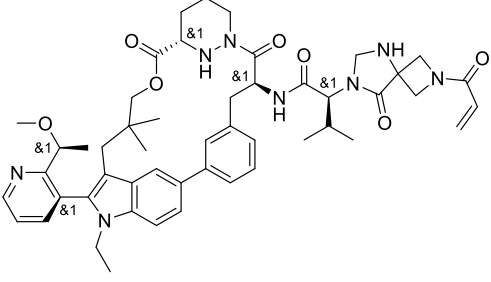
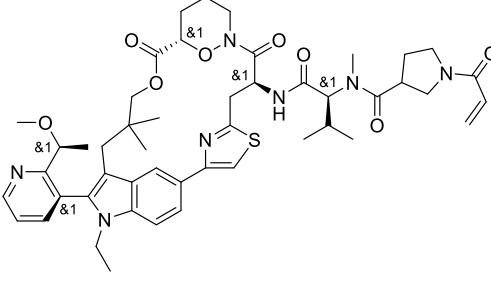
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C207</b> |    |
| <b>C208</b> |    |
| <b>C209</b> |   |
| <b>C210</b> |  |
| <b>C211</b> |  |

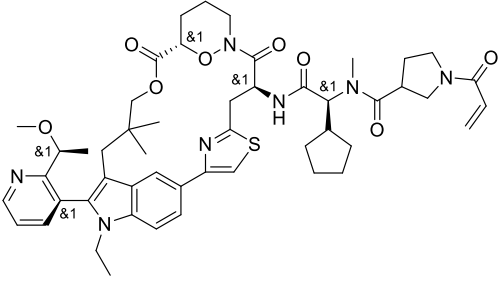
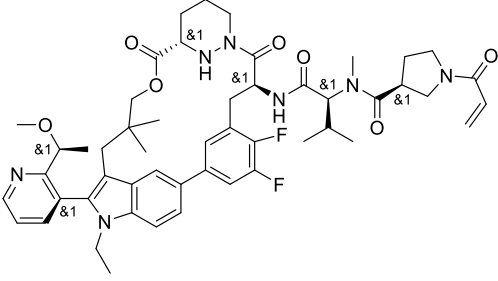
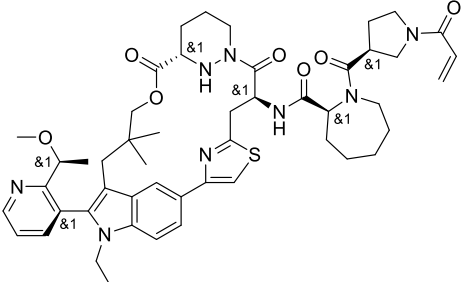
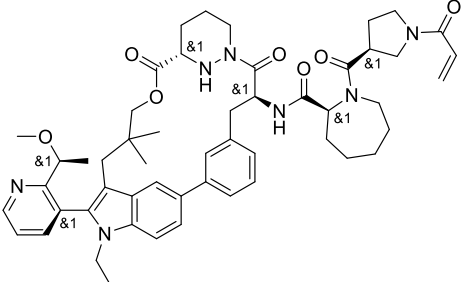
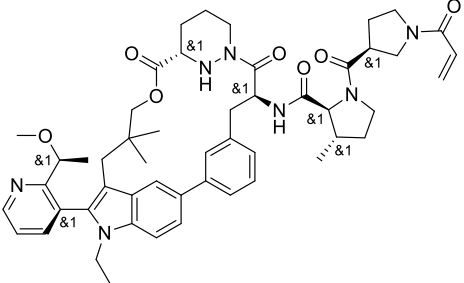
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C212</b> |    |
| <b>C213</b> |    |
| <b>C214</b> |   |
| <b>C215</b> |  |
| <b>C216</b> |  |

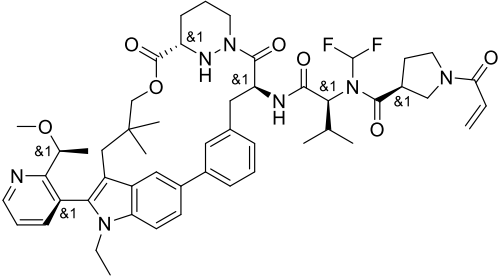
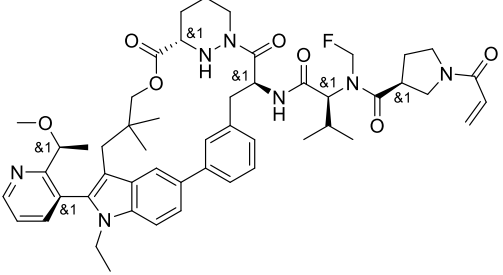
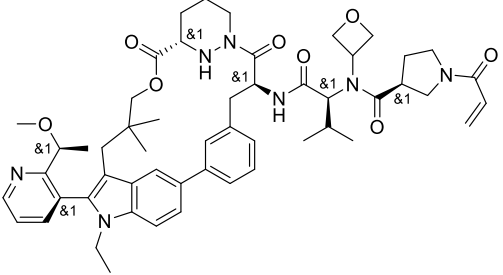
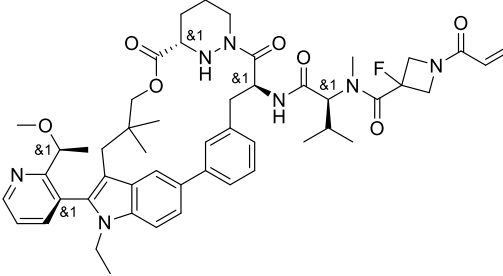
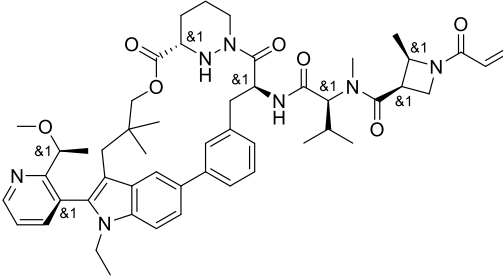
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C217</b> |    |
| <b>C218</b> |    |
| <b>C219</b> |   |
| <b>C220</b> |  |
| <b>C221</b> |  |

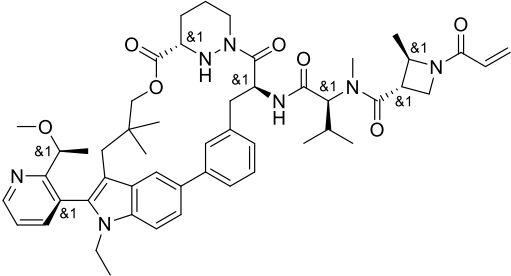
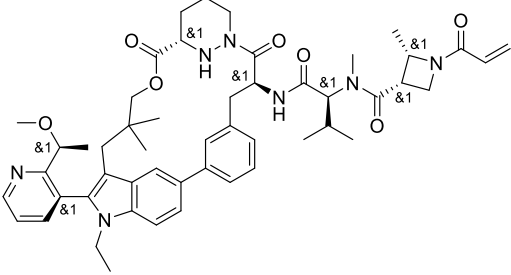
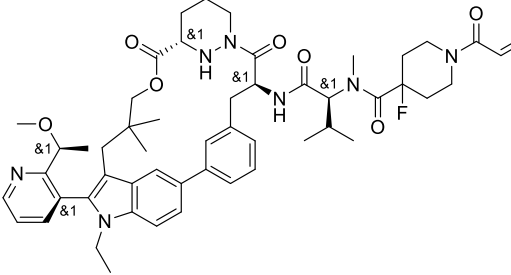
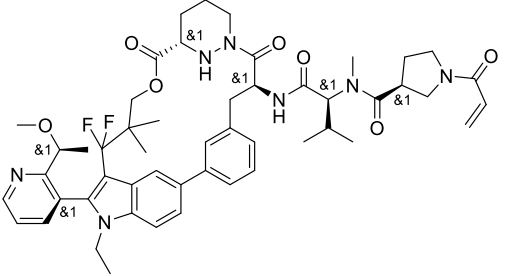
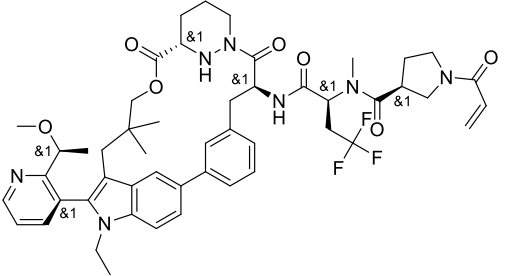


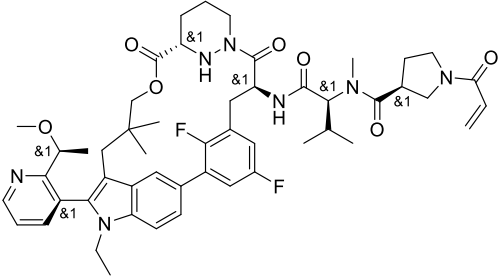
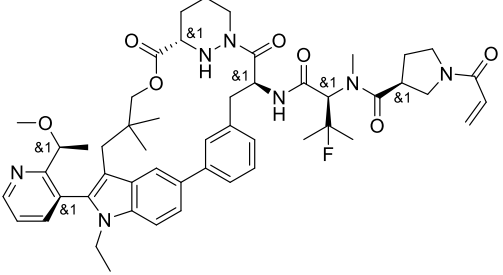
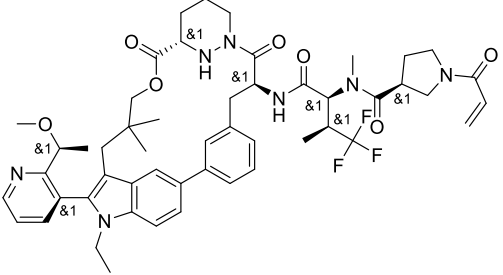
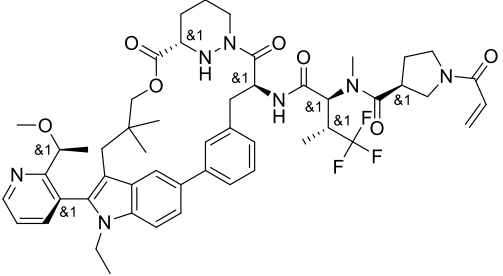
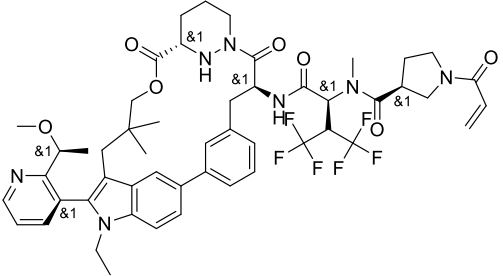
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C222</b> |    |
| <b>C223</b> |    |
| <b>C224</b> |   |
| <b>C225</b> |  |
| <b>C226</b> |  |

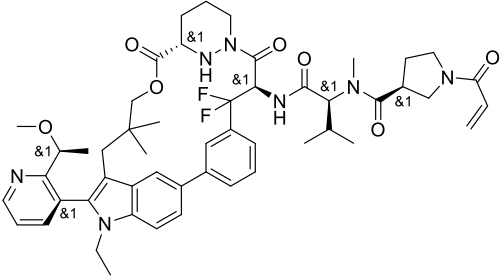
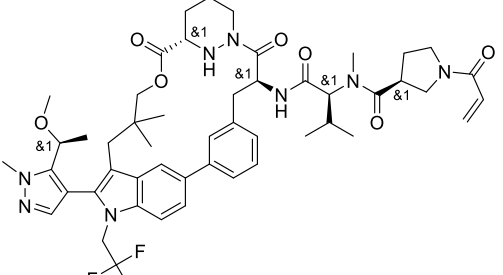
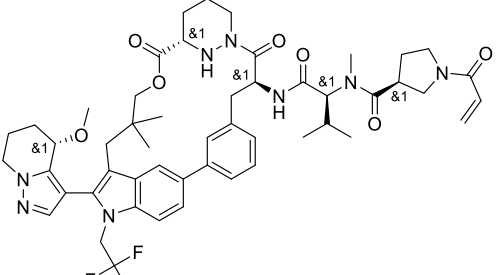
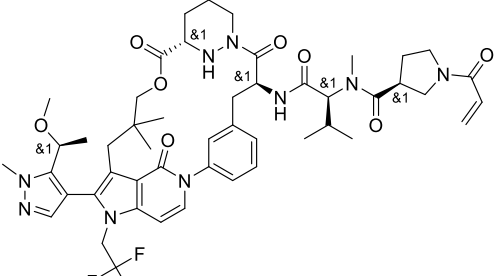
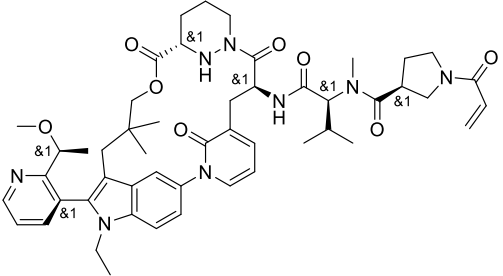
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C227</b> |    |
| <b>C228</b> |    |
| <b>C229</b> |   |
| <b>C230</b> |  |
| <b>C231</b> |  |

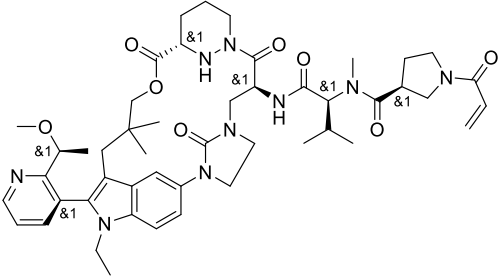
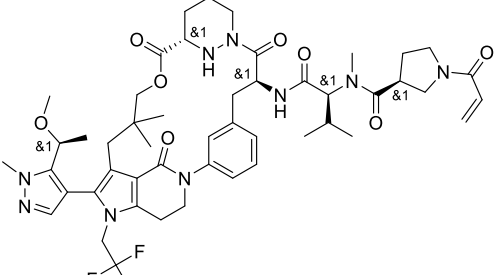
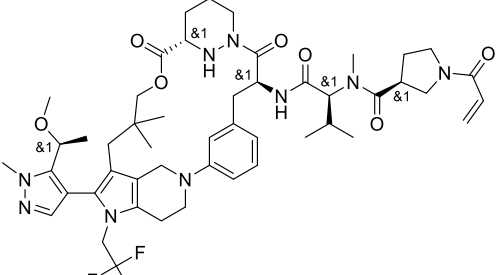
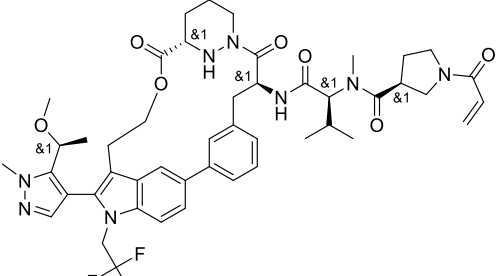
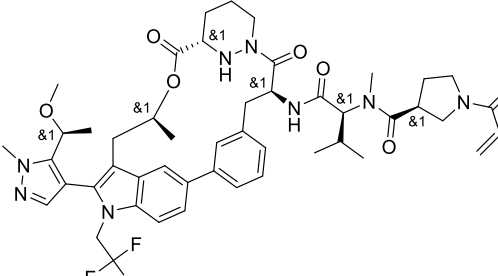
| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| C232    |   |
| C233    |   |
| C234    |   |
| C235    |  |
| C236    |  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C237</b> |    |
| <b>C238</b> |    |
| <b>C239</b> |   |
| <b>C240</b> |  |
| <b>C241</b> |  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C242</b> |    |
| <b>C243</b> |    |
| <b>C244</b> |   |
| <b>C245</b> |  |
| <b>C246</b> |  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C247</b> |    |
| <b>C248</b> |    |
| <b>C249</b> |   |
| <b>C250</b> |  |
| <b>C251</b> |  |

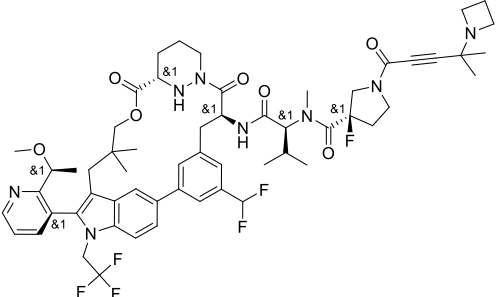
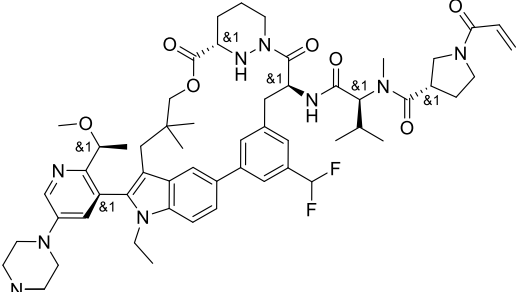
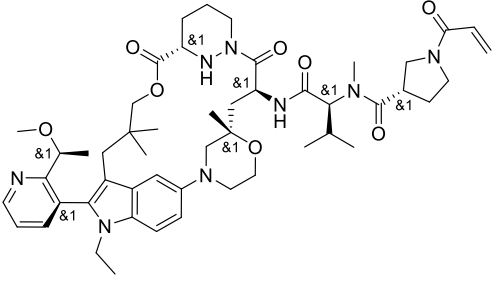
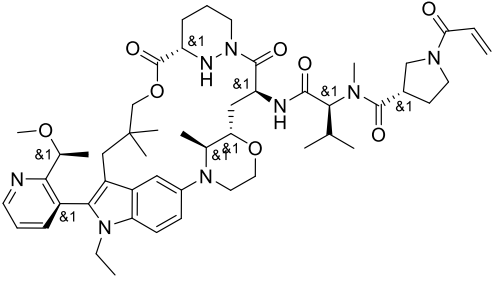
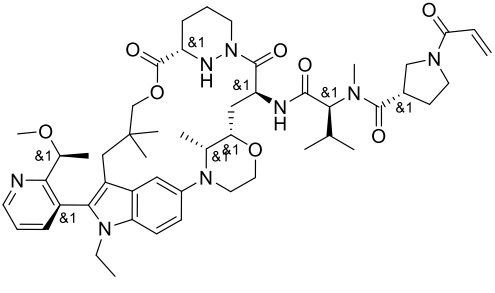
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C252</b> |    |
| <b>C253</b> |    |
| <b>C254</b> |   |
| <b>C255</b> |  |
| <b>C256</b> |  |

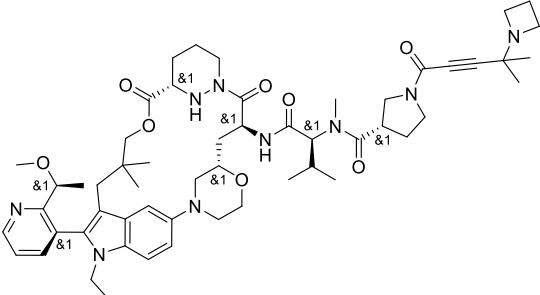
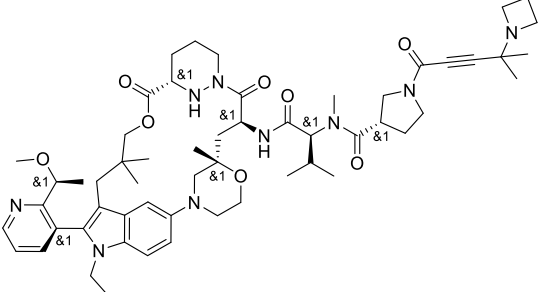
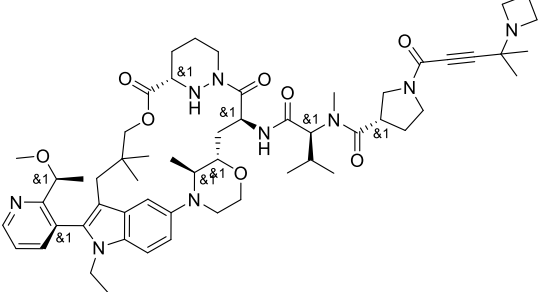
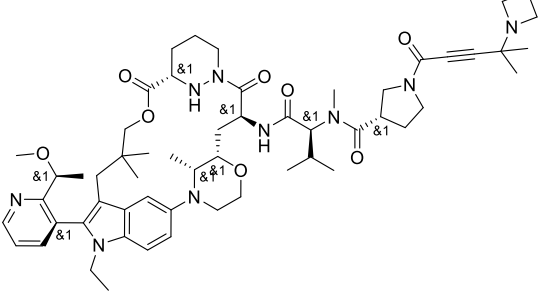
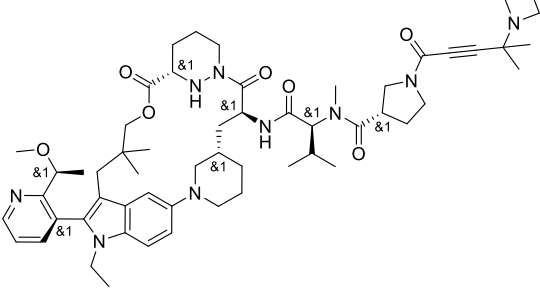
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C257</b> |    |
| <b>C258</b> |    |
| <b>C259</b> |   |
| <b>C260</b> |  |
| <b>C261</b> |  |





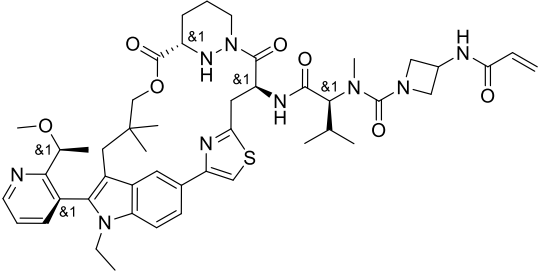
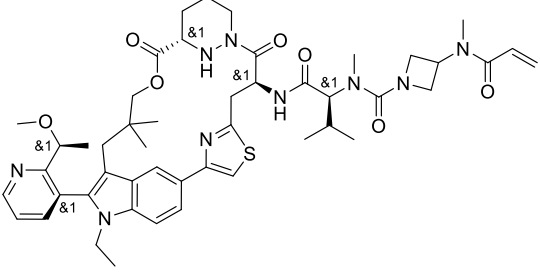
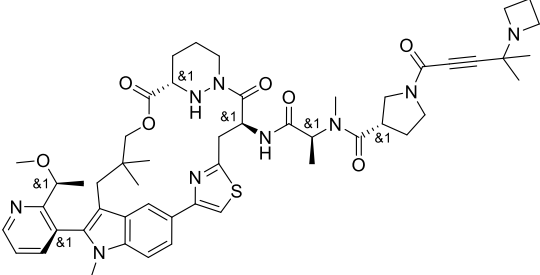
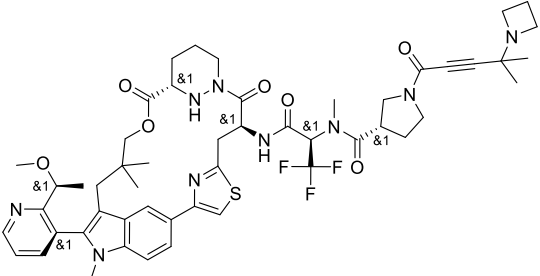
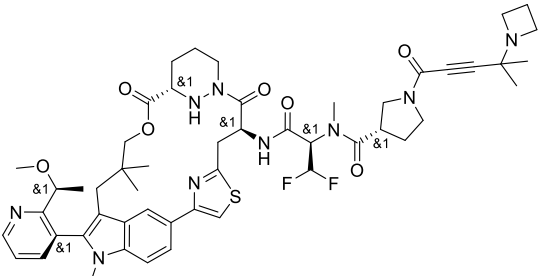
| Ej. n.º     | Estructura |
|-------------|------------|
| <b>C267</b> |            |
| <b>C268</b> |            |
| <b>C269</b> |            |
| <b>C270</b> |            |
| <b>C271</b> |            |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C272</b> |    |
| <b>C273</b> |    |
| <b>C274</b> |   |
| <b>C275</b> |  |
| <b>C276</b> |  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C277</b> |    |
| <b>C278</b> |    |
| <b>C279</b> |   |
| <b>C280</b> |  |
| <b>C282</b> |  |

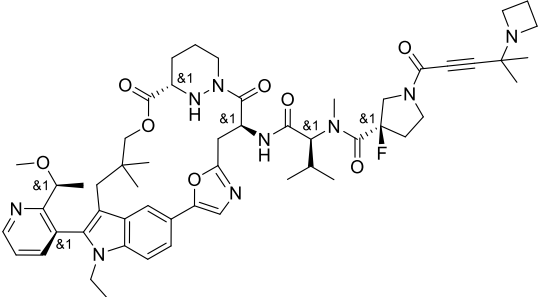
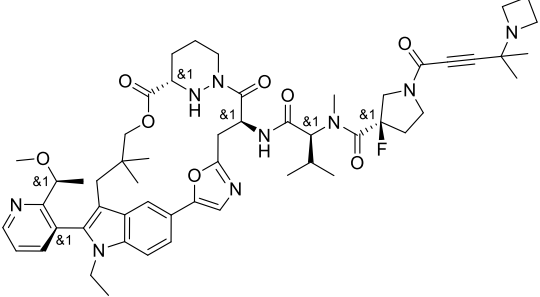
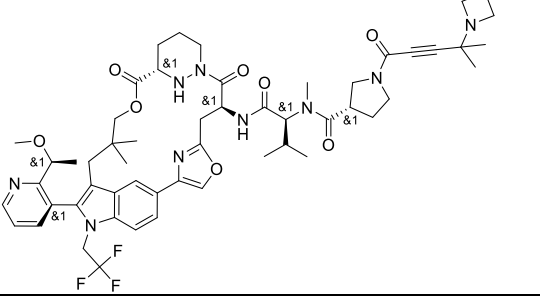
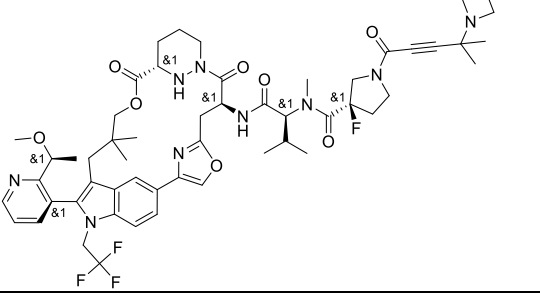
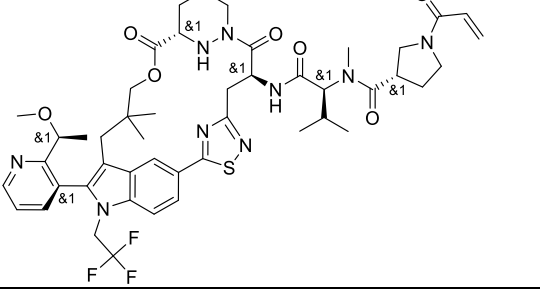


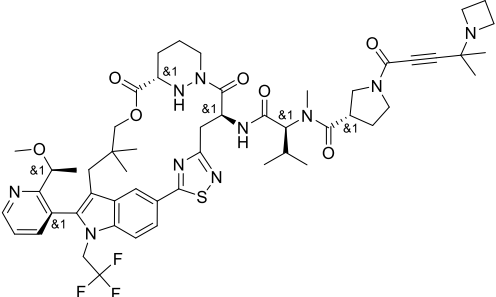
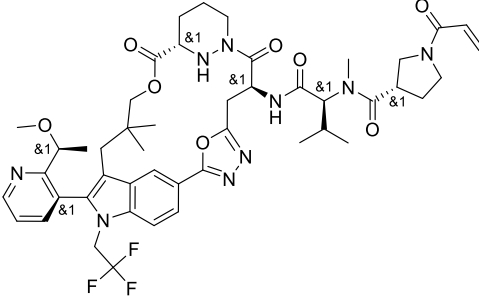
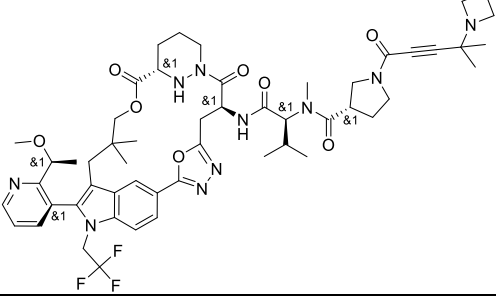
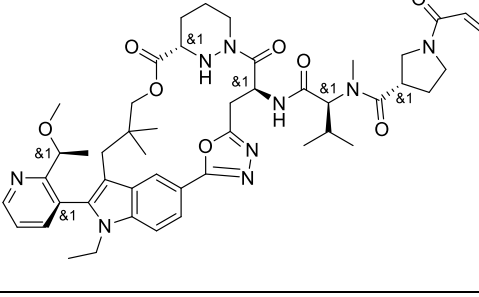
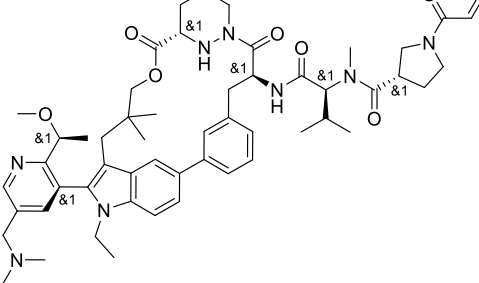


| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C293</b> |    |
| <b>C294</b> |    |
| <b>C295</b> |   |
| <b>C296</b> |  |
| <b>C297</b> |  |

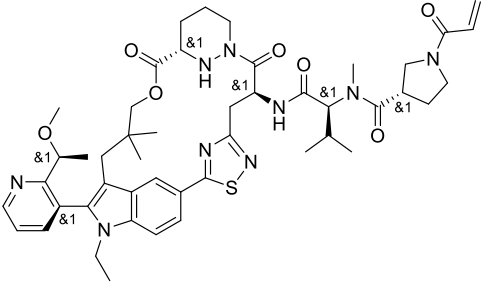
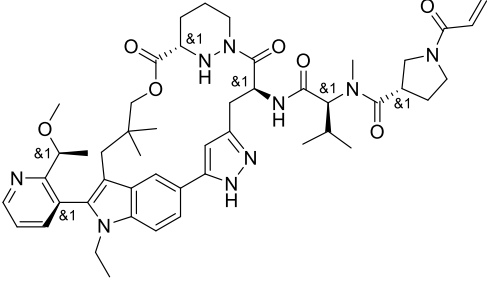
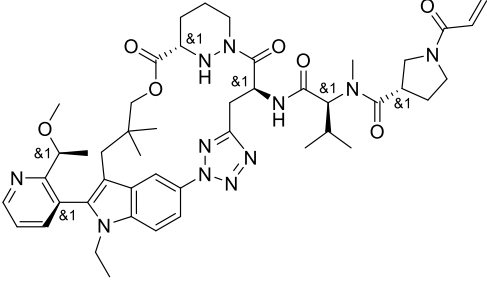
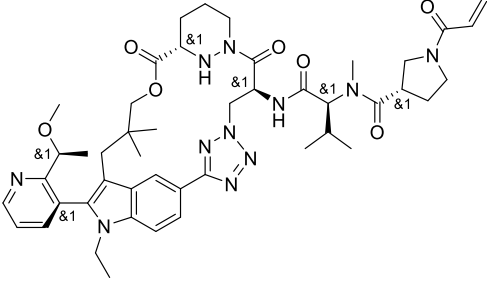
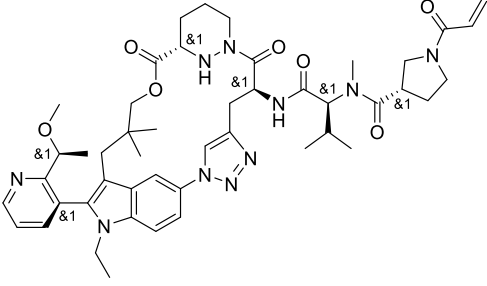




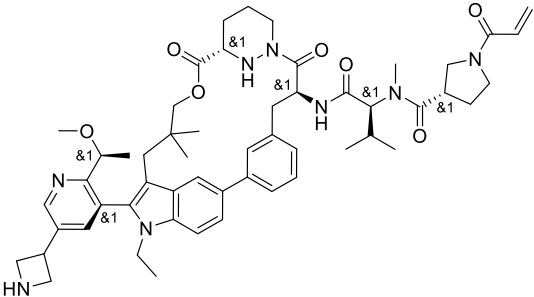
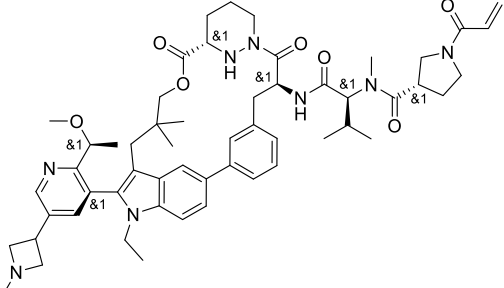
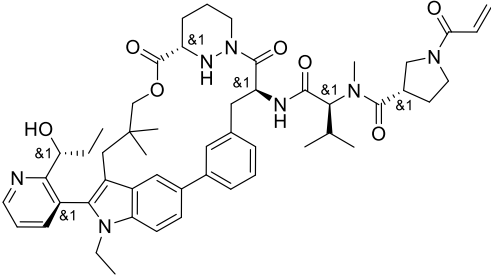
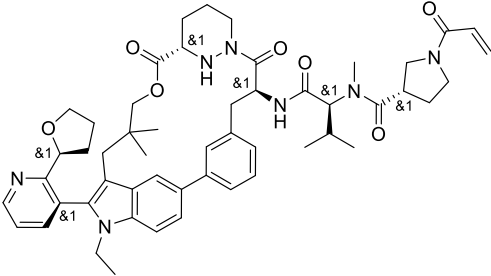
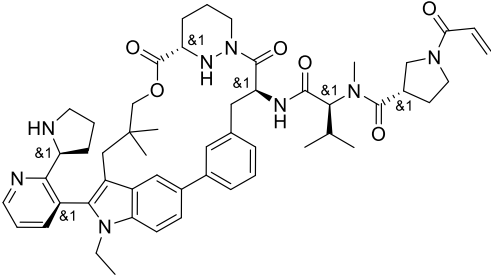
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C303</b> |    |
| <b>C304</b> |    |
| <b>C305</b> |   |
| <b>C306</b> |  |
| <b>C307</b> |  |

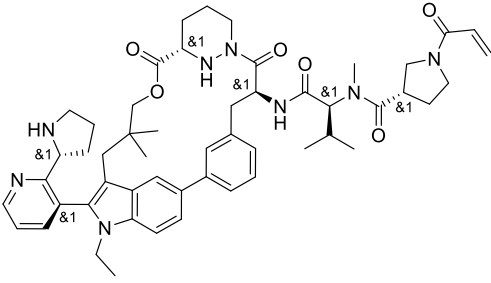
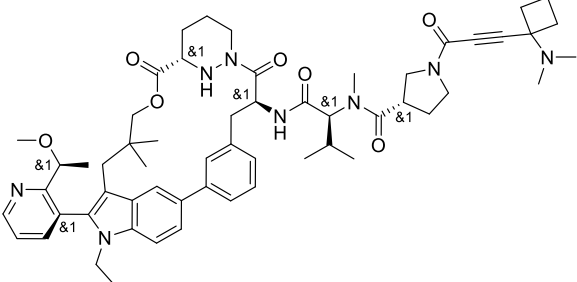
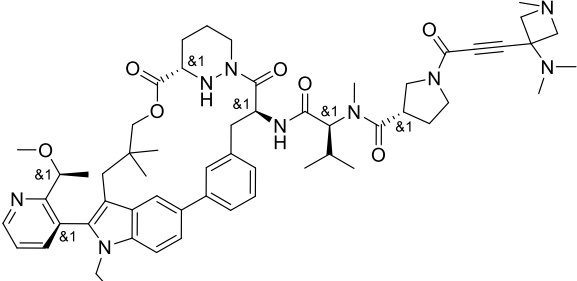
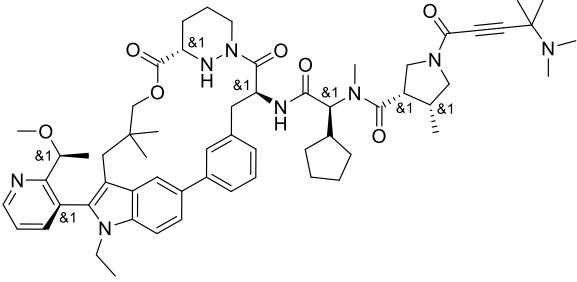
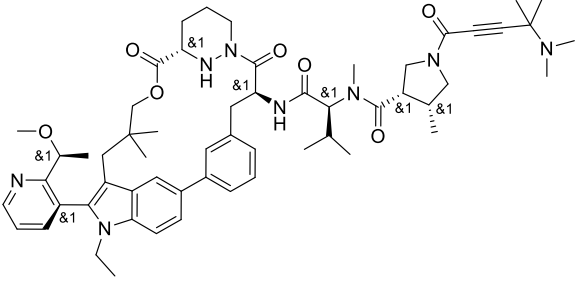
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C308</b> |    |
| <b>C309</b> |    |
| <b>C310</b> |   |
| <b>C311</b> |  |
| <b>C312</b> |  |

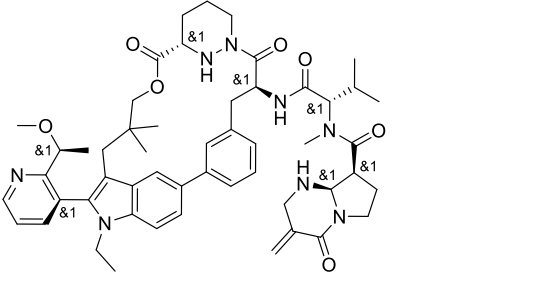
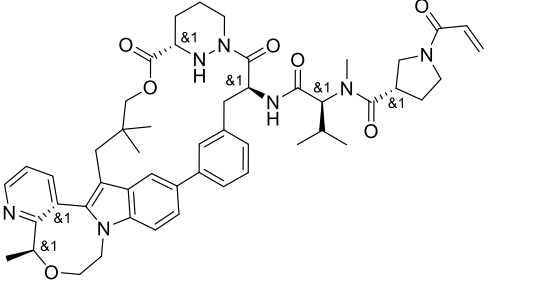
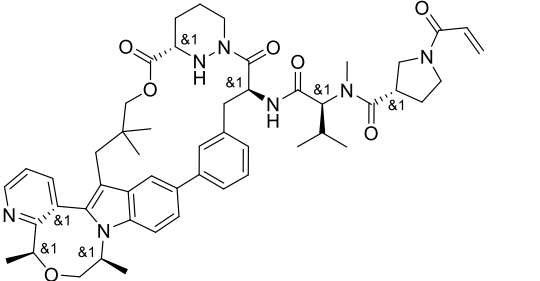
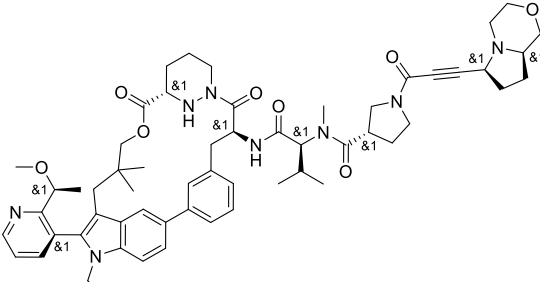
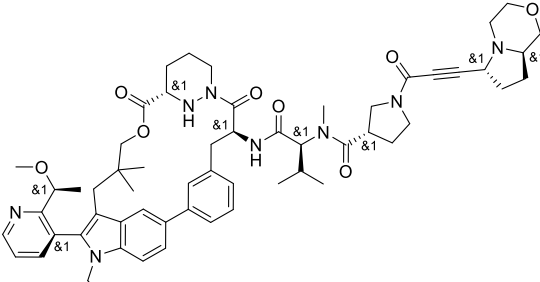
| Ej. n.º     | Estructura |
|-------------|------------|
| <b>C313</b> |            |
| <b>C314</b> |            |
| <b>C315</b> |            |
| <b>C316</b> |            |
| <b>C317</b> |            |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C318</b> |    |
| <b>C319</b> |    |
| <b>C320</b> |   |
| <b>C321</b> |  |
| <b>C322</b> |  |

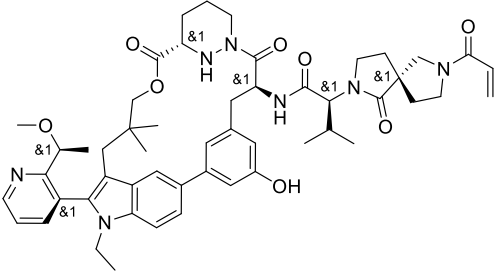
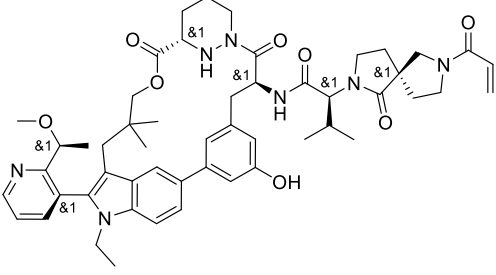
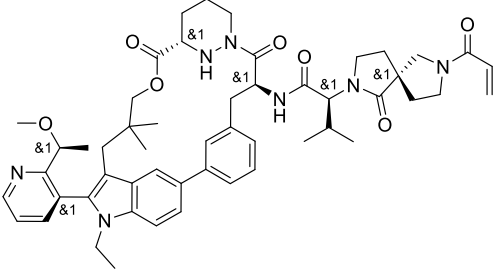
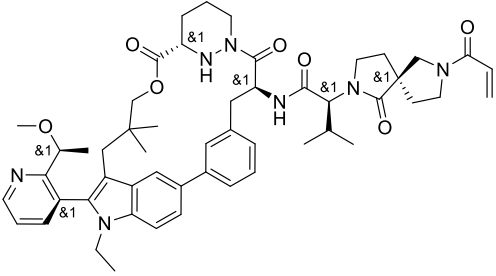
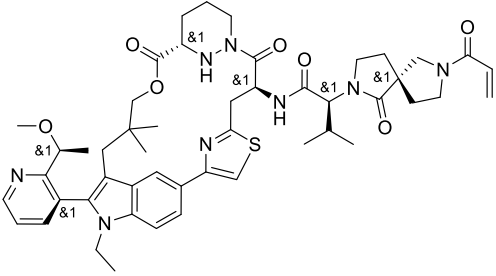
| Ej. n.º | Estructura |
|---------|------------|
| C323    |            |
| C324    |            |
| C325    |            |
| C326    |            |
| C327    |            |

| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| C328    |    |
| C329    |    |
| C330    |   |
| C331    |  |
| C332    |  |

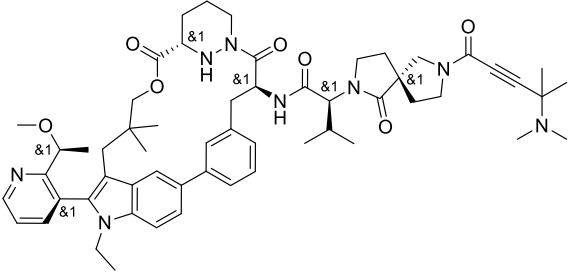
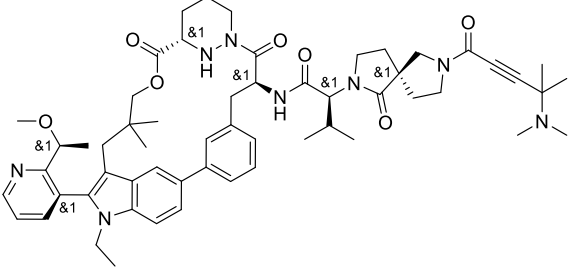
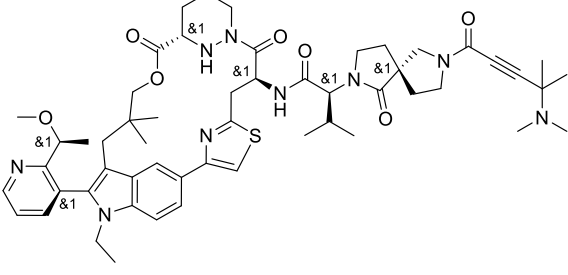
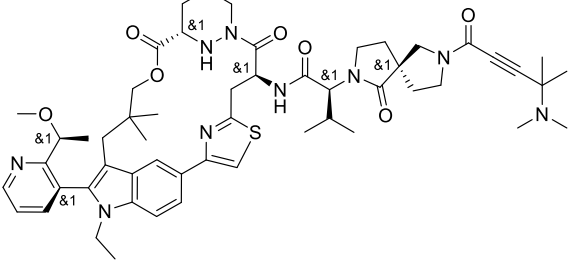
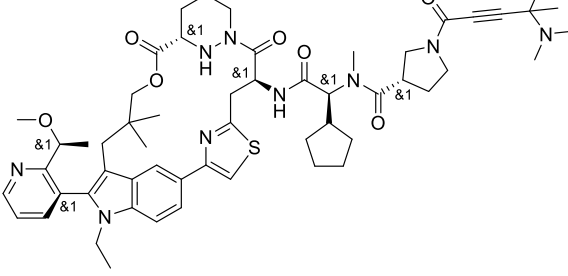
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C333</b> |    |
| <b>C334</b> |    |
| <b>C335</b> |   |
| <b>C336</b> |  |
| <b>C337</b> |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| C338    |    |
| C339    |    |
| C340    |   |
| C341    |  |
| C342    |  |



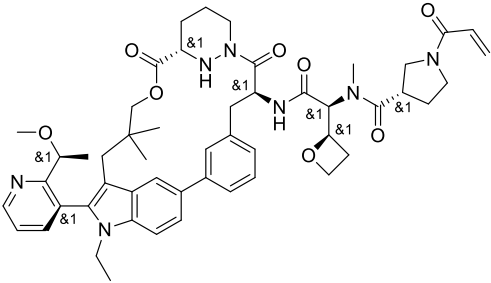
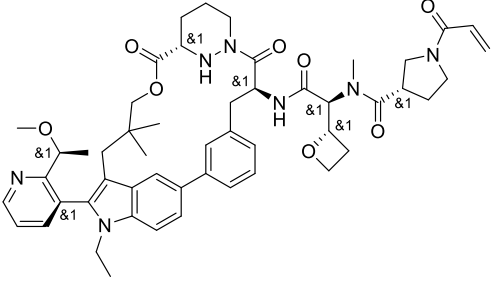
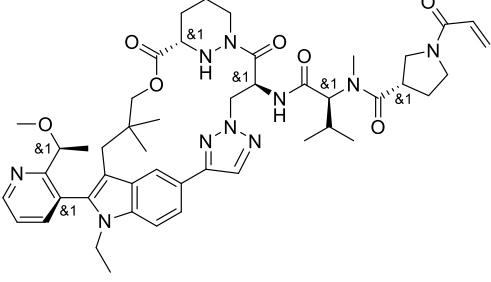
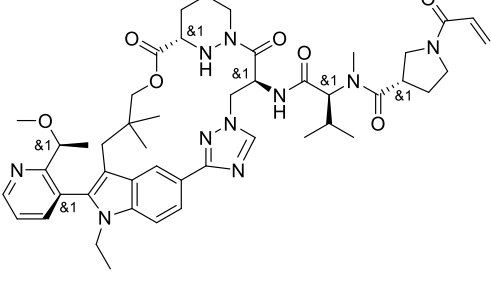
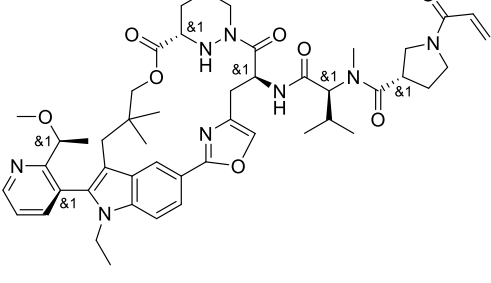
| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| C343    |    |
| C344    |    |
| C345    |   |
| C346    |  |
| C347    |  |



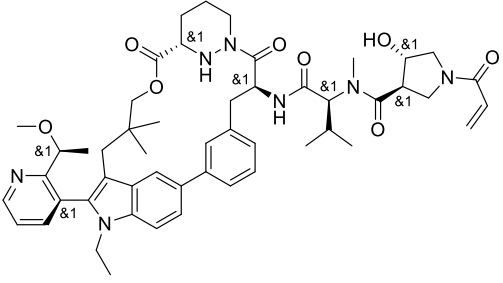
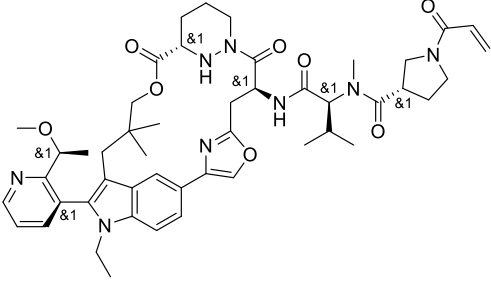
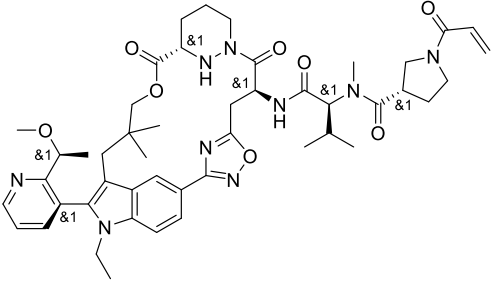
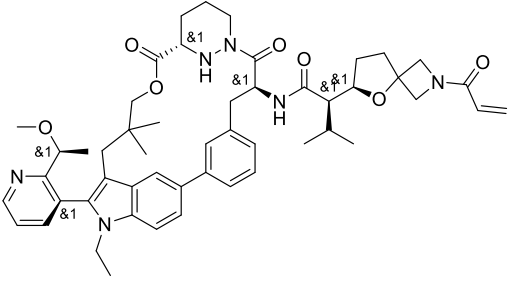
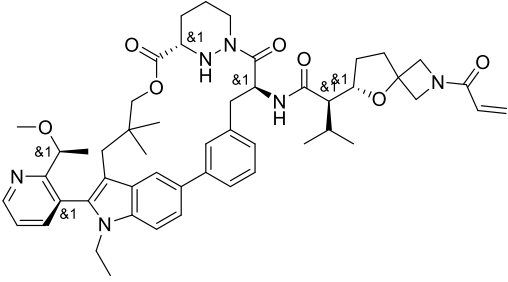
| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| C353    |    |
| C354    |    |
| C355    |   |
| C356    |  |
| C357    |  |



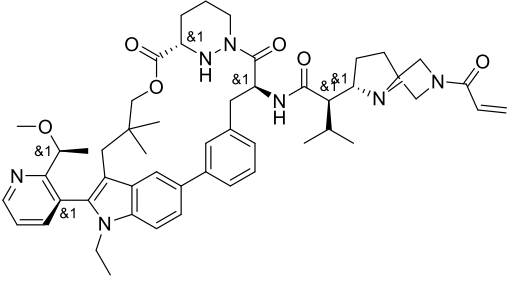
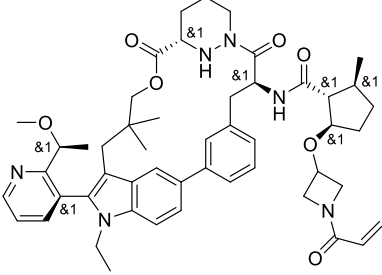
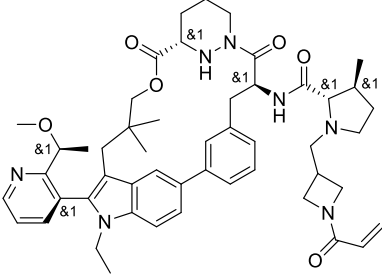
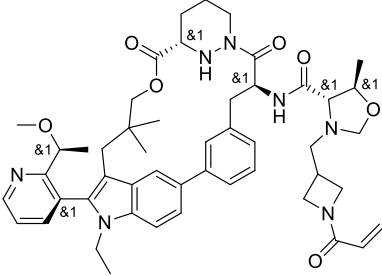
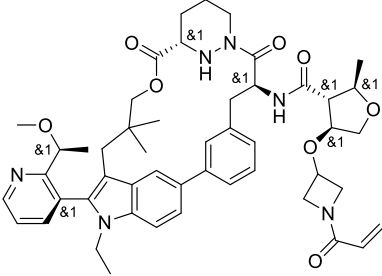
| Ej. n.º     | Estructura |
|-------------|------------|
| <b>C363</b> |            |
| <b>C364</b> |            |
| <b>C365</b> |            |
| <b>C366</b> |            |
| <b>C367</b> |            |

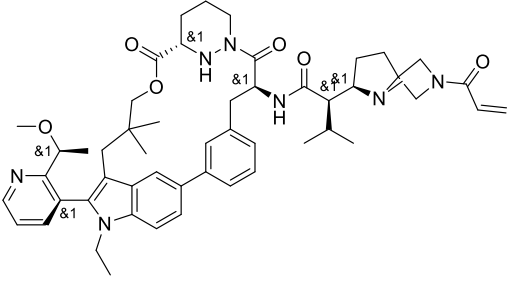
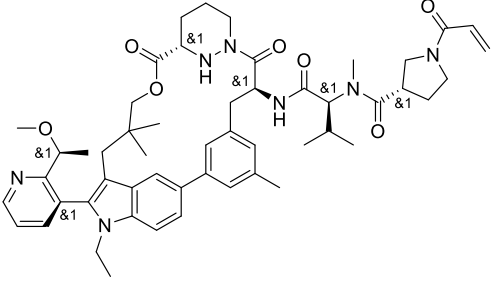
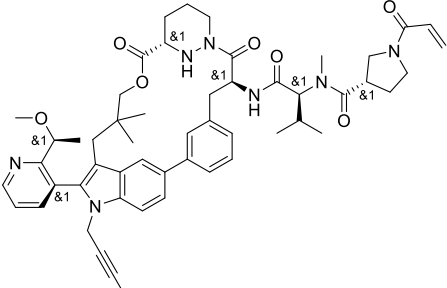
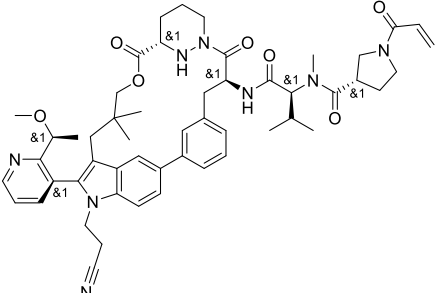
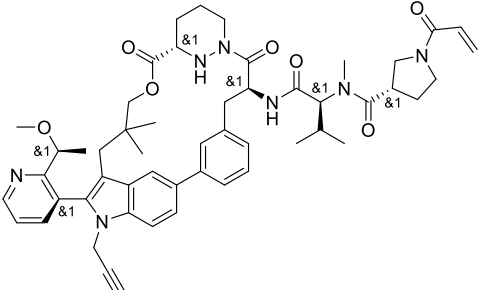
| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| C368    |    |
| C369    |    |
| C370    |   |
| C371    |  |
| C372    |  |

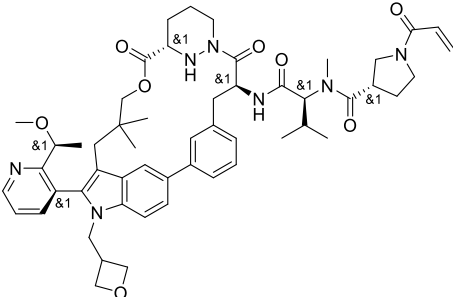
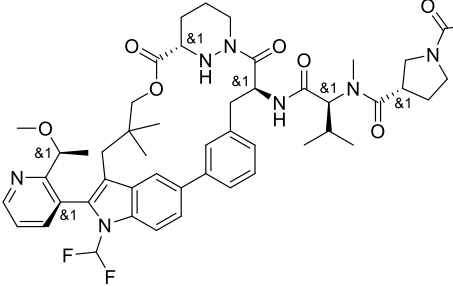
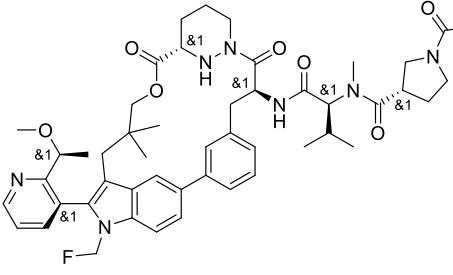
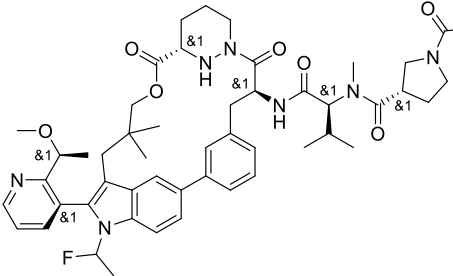
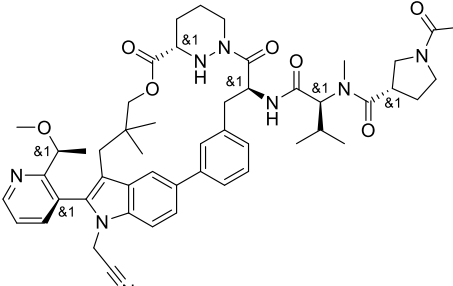


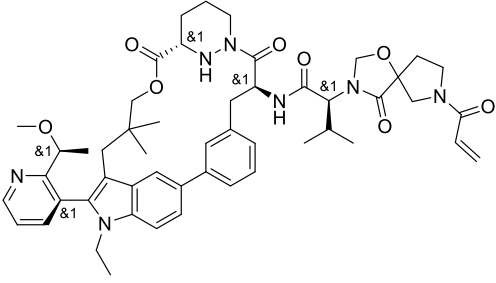
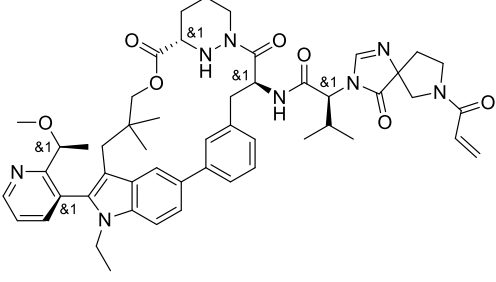
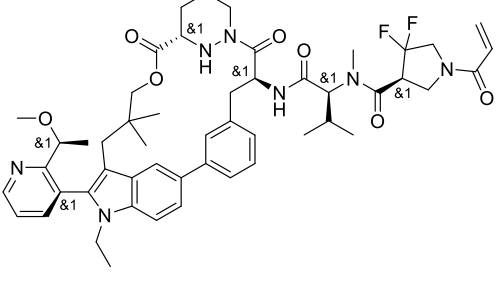
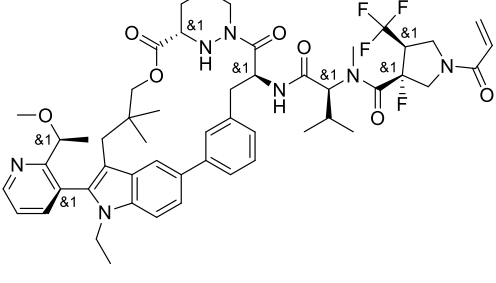
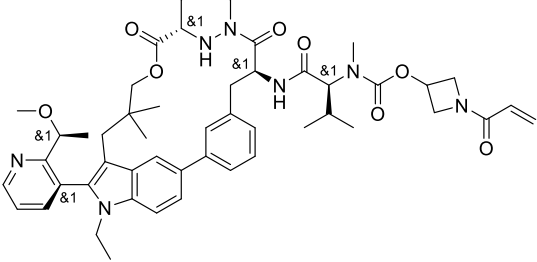
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C378</b> |    |
| <b>C379</b> |    |
| <b>C380</b> |   |
| <b>C381</b> |  |
| <b>C382</b> |  |

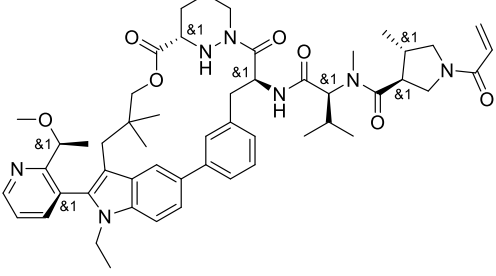
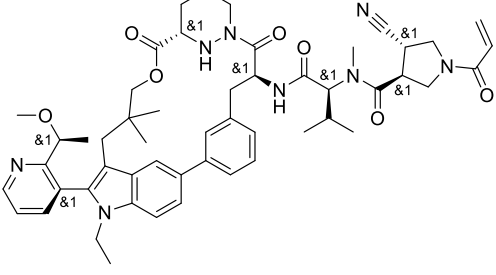
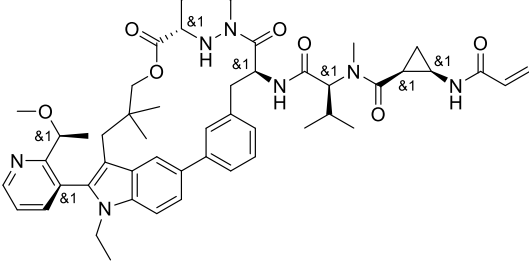
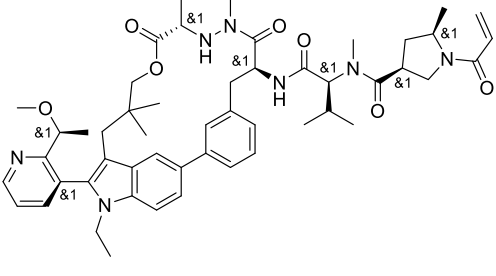
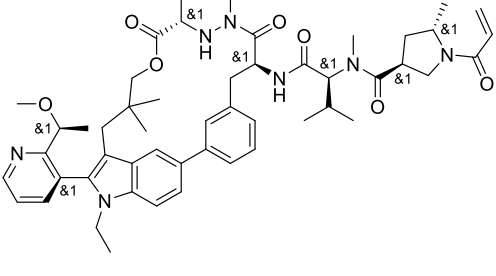


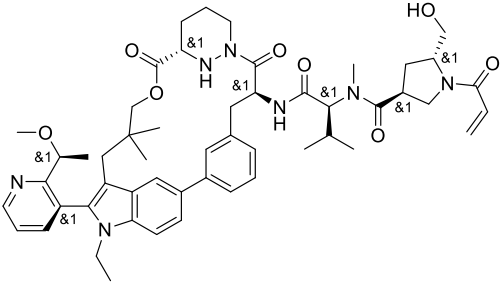
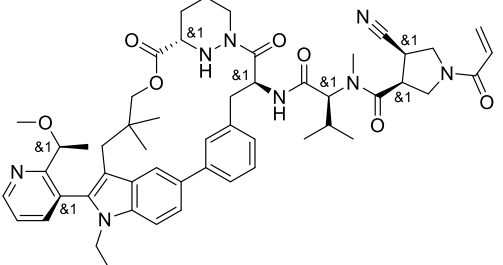
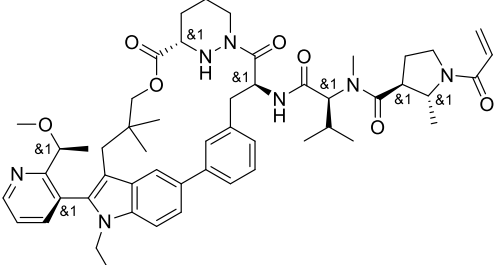
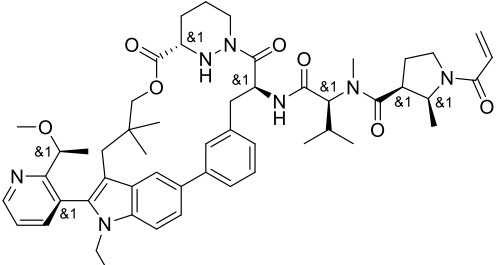
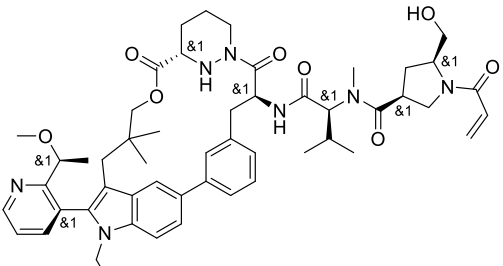
| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C383</b> |   |
| <b>C384</b> |    |
| <b>C385</b> |   |
| <b>C386</b> |  |
| <b>C387</b> |  |

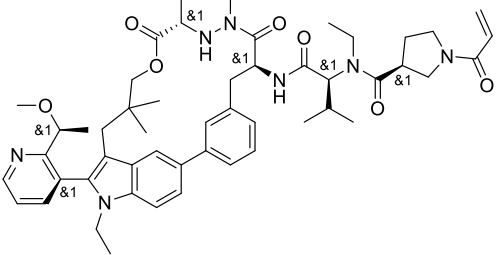
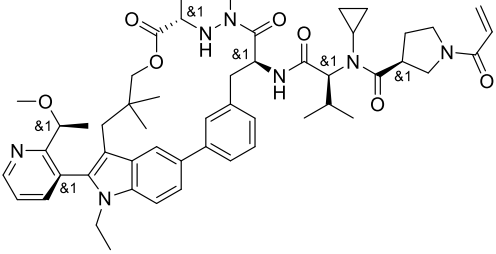
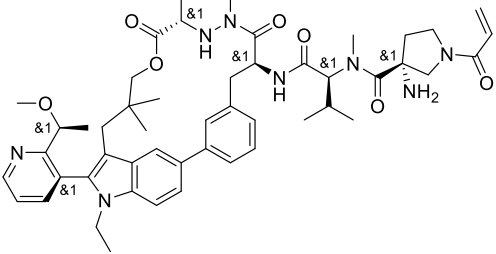
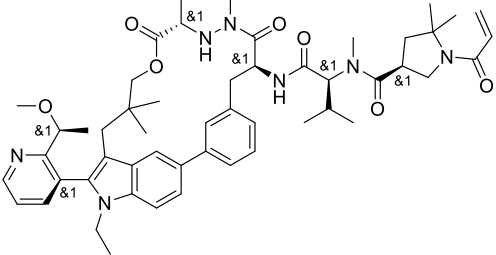
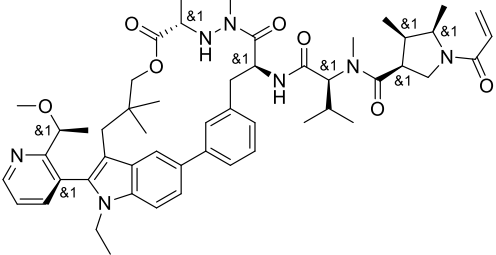
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C388</b> |    |
| <b>C389</b> |    |
| <b>C390</b> |    |
| <b>C391</b> |   |
| <b>C392</b> |  |

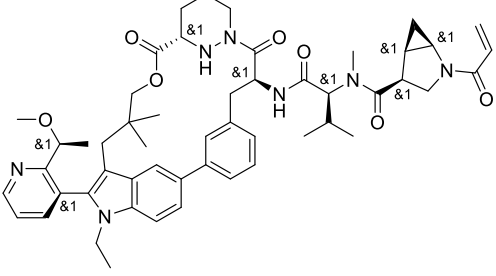
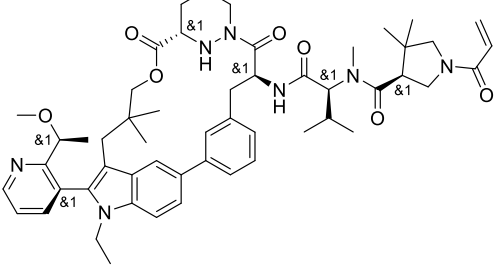
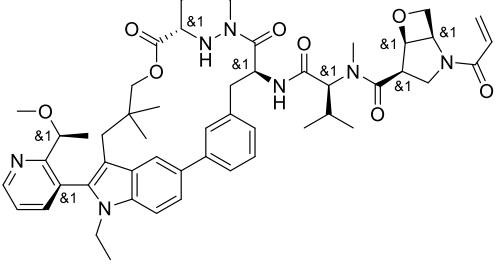
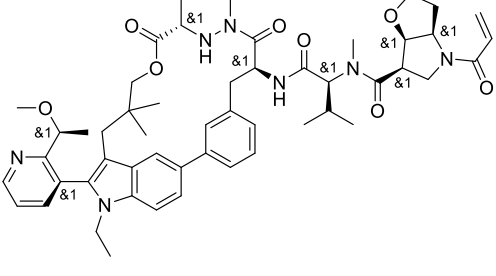
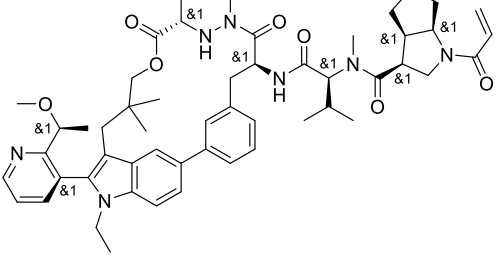
| Ej. n.º     | Estructura                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C393</b> |    |
| <b>C394</b> |    |
| <b>C395</b> |   |
| <b>C396</b> |  |
| <b>C397</b> |  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C398</b> |    |
| <b>C399</b> |    |
| <b>C400</b> |   |
| <b>C401</b> |  |
| <b>C402</b> |  |

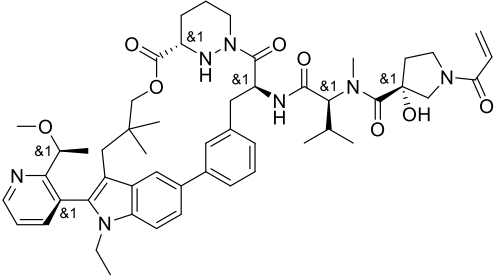
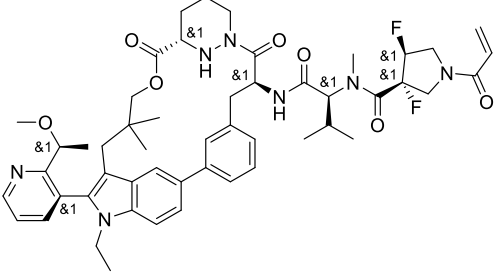
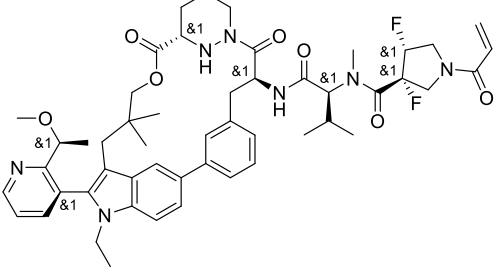
| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C403</b> |    |
| <b>C404</b> |    |
| <b>C405</b> |   |
| <b>C406</b> |  |
| <b>C407</b> |  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C408</b> |    |
| <b>C409</b> |    |
| <b>C410</b> |   |
| <b>C411</b> |  |
| <b>C412</b> |  |

| Ej. n.º     | Estructura                                                                           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C413</b> |    |
| <b>C414</b> |    |
| <b>C415</b> |   |
| <b>C416</b> |  |
| <b>C417</b> |  |

| Ej. n.º | Estructura                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| C418    |    |
| C419    |    |
| C420    |   |
| C421    |  |
| C422    |  |



| Ej. n.º | Estructura                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| C423    |   |
| C424    |   |
| C425    |  |

Observar que algunos compuestos se muestran con enlaces planos o en cuña. En algunos casos, se ha determinado la estereoquímica relativa de los estereoisómeros; en otros, la estereoquímica absoluta. En algunos casos, un único número de ejemplo corresponde a una mezcla de estereoisómeros. Todos los estereoisómeros de los compuestos de la tabla anterior están contemplados en la presente invención. En modalidades particulares, se contempla un atropisómero de un compuesto de la tabla anterior. Los paréntesis deben ser ignorados.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

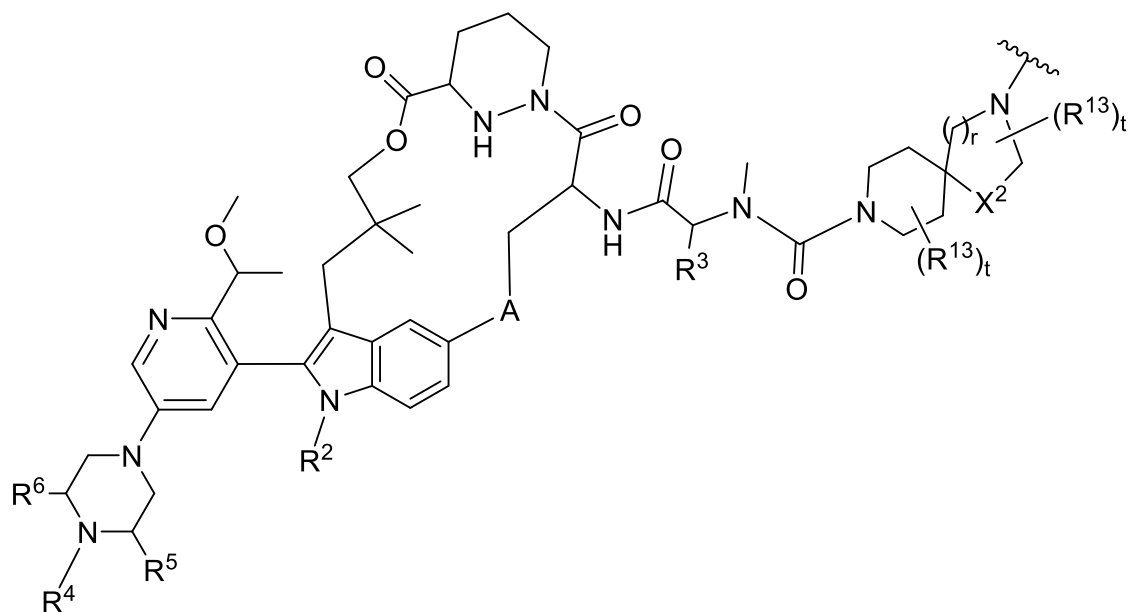
Además, se proporciona un conjugado, o una sal de este, que comprende la estructura de la fórmula V:

M-L-P

Fórmula V,

en donde L es un enlazador;

M tiene la estructura de la fórmula VIa:



Fórmula VIa,

10 R<sup>2</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido;

$$X^2 \text{ es } O, C(R^{11})_2, NR^{12}, S \text{ o } SO_2;$$

cada  $t$  es, de modo independiente, 0, 1 o 2;

cada R<sup>13</sup> es, de modo independiente, -CH<sub>3</sub>; y

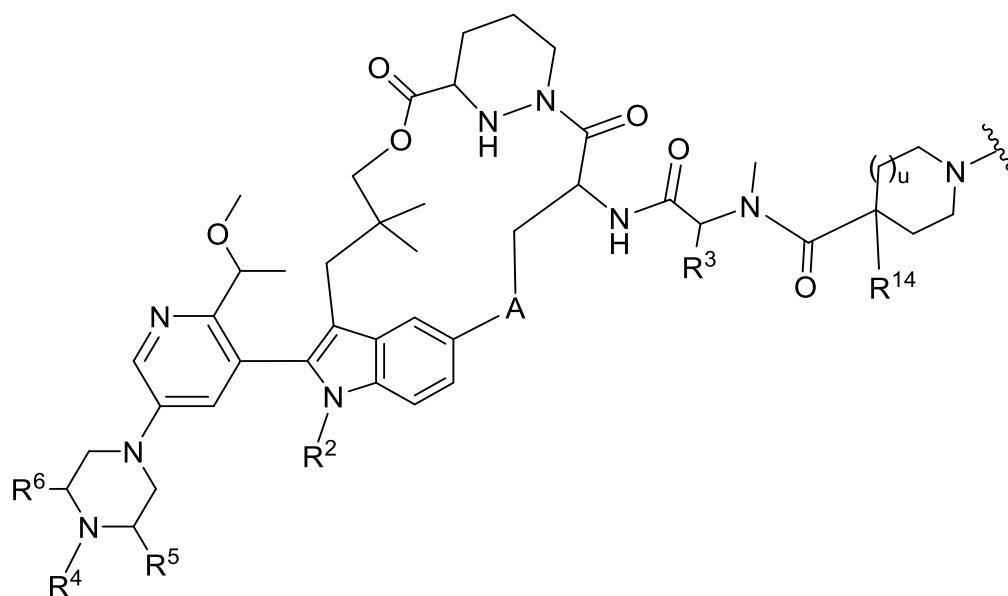
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente

R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

M-L-P

en donde L es un enlazador:

M tiene la estructura de la fórmula VIb:



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

R<sup>14</sup> es fluoro, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, heteroalquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6

miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; o

$R^4$  y  $R^5$  se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

$R^4$  y  $R^6$  se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

Se proporciona además un conjugado, o una sal de este, que comprende la estructura de la fórmula V:

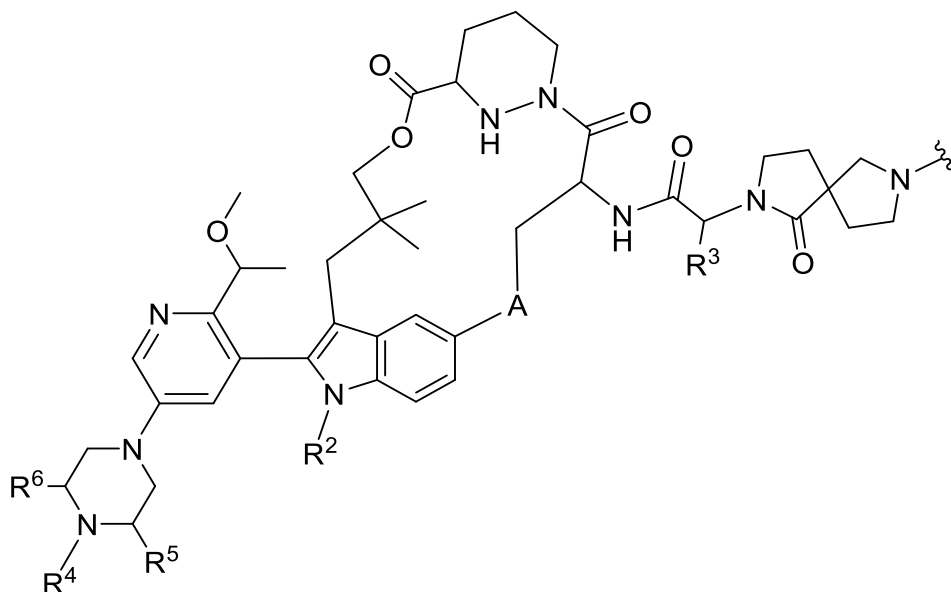
$M-L-P$

Fórmula V,

en donde L es un enlazador;

P es un resto orgánico monovalente; y

M tiene la estructura de la fórmula VIc:



Fórmula VIc,

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

$R^2$  es un alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido;

$R^3$  es un alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido o un heteroalquilo  $C_1-C_3$  opcionalmente sustituido;

y

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, heteroalquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; o

5 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

10 R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

Se proporciona además un conjugado, o una sal de este, que comprende la estructura de la fórmula V:

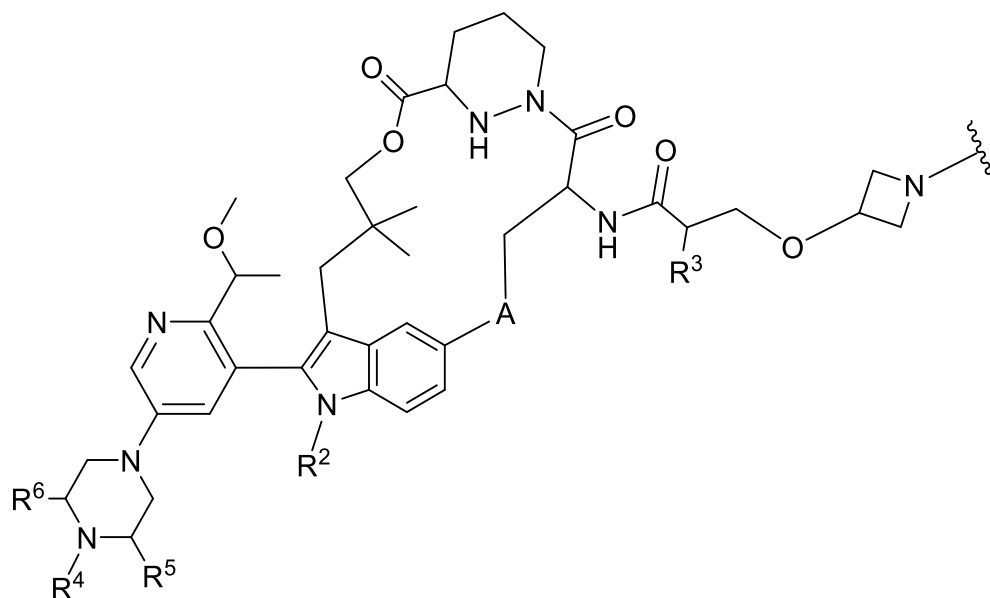
M–L–P

Fórmula V,

15 en donde L es un enlazador;

P es un resto orgánico monovalente; y

M tiene la estructura de la fórmula VIa:



20

Fórmula VIa,

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

R<sup>2</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido;

R<sup>3</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido o un heteroalquilo C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido;

y

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> opcionalmente

5 sustituido, heteroalquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

10 R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades de conjugados de la presente invención, la fracción orgánica monovalente es una proteína. En algunas modalidades, la proteína es una proteína Ras. En  
15 algunas modalidades, la proteína Ras es K–Ras G12C, K–Ras G13C, H–Ras G12C, H–Ras G13C, N–Ras G12C o N–Ras G13C. En algunas modalidades de conjugados de la presente invención, el enlazador está unido al resto orgánico monovalente a través de un enlace a un grupo sulfhidrilo de un residuo de aminoácido del resto orgánico monovalente.

Los compuestos de la presente invención también se pueden adaptar para usos en conjugados de anticuerpo y fármaco, así como también aplicaciones degradantes.

Se proporciona además un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. El cáncer puede ser, por ejemplo, un cáncer de páncreas, un cáncer colorrectal, un cáncer de pulmón de células no  
25 pequeñas, una leucemia mieloide aguda, un mieloma múltiple, un adenocarcinoma de la glándula tiroides, un síndrome mielodisplásico o un carcinoma pulmonar de células escamosas. En algunas modalidades, el cáncer comprende una mutación de Ras, como K–Ras G12C, K–Ras G13C, H–Ras G12C, H–Ras G13C, N–Ras G12C o N–Ras G13C. En el presente documento se describen otras mutaciones de Ras.

30 Se proporciona además un método para tratar un trastorno relacionado con la proteína Ras en un sujeto que lo necesita, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se proporciona además un método para inhibir una proteína Ras en una célula, en donde el  
35 método comprende el contacto de la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, la proteína

Ras es K-Ras G12C, K-Ras G13C, H-Ras G12C, H-Ras G13C, N-Ras G12C o N-Ras G13C. En el presente documento se describen otras proteínas Ras. La célula puede ser una célula cancerosa, como una célula de cáncer de páncreas, una célula de cáncer colorrectal, una célula de cáncer de pulmón de células no pequeñas, una célula de leucemia mieloide aguda, una célula de mieloma múltiple, una célula de adenocarcinoma de la glándula tiroides, una célula de síndrome mielodisplásico o una célula de carcinoma pulmonar de células escamosas. En el presente documento se describen otros tipos de cáncer. La célula puede ser in vivo o in vitro.

Además se provee un método para tratar un cáncer mutante de K-Ras G13C con un compuesto de Fórmula I. Además se provee un método para tratar un cáncer mutante de K-Ras G13C con un compuesto de Fórmula Ia. Además se provee un método para tratar un cáncer mutante de K-Ras G13C con un compuesto de Fórmula II-1. Además se provee un método para tratar un cáncer mutante de K-Ras G13C con un compuesto de Fórmula II-2. Además se provee un método para tratar un cáncer mutante de K-Ras G13C con un compuesto de Fórmula II-3. Además se provee un método para tratar un cáncer mutante de K-Ras G13C con un compuesto de Fórmula II-4. Además se provee un método para tratar un cáncer mutante de K-Ras G13C con un compuesto de Fórmula II-5. Además se provee un método para tratar un cáncer mutante de K-Ras G13C con un compuesto de Fórmula II-5a. Además se provee un método para tratar un cáncer mutante de K-Ras G13C con un compuesto de Fórmula II-6. Además se provee un método para tratar un cáncer mutante de K-Ras G13C con un compuesto de Fórmula II-6a. Además se provee un método para tratar un cáncer mutante de K-Ras G13C con un compuesto de Fórmula II-6b. Además se provee un método para tratar un cáncer mutante de K-Ras G13C con un compuesto de Fórmula II-6c.

Además se provee un método para tratar un cáncer mutante de K-Ras G12C con un compuesto de Fórmula I. Además se provee un método para tratar un cáncer mutante de K-Ras G12C con un compuesto de Fórmula Ia. Además se provee un método para tratar un cáncer mutante de K-Ras G12C con un compuesto de Fórmula II-1. Además se provee un método para tratar un cáncer mutante de K-Ras G12C con un compuesto de Fórmula II-2. Además se provee un método para tratar un cáncer mutante de K-Ras G12C con un compuesto de Fórmula II-3. Además se provee un método para tratar un cáncer mutante de K-Ras G12C con un compuesto de Fórmula II-4. Además se provee un método para tratar un cáncer mutante de K-Ras G12C con un compuesto de Fórmula II-5. Además se provee un método para tratar un cáncer mutante de K-Ras G12C con un compuesto de Fórmula II-5a. Además se provee un método para tratar un cáncer mutante de K-Ras G12C con un compuesto de Fórmula II-6. Además se provee un método para tratar un cáncer mutante de K-Ras G12C con un compuesto de Fórmula II-6a. Además se provee un método para tratar un cáncer mutante de K-Ras G12C con un compuesto de Fórmula II-6b. Además se provee un método para tratar un cáncer mutante de K-Ras G12C con un compuesto de Fórmula II-6c.

Con respecto a los compuestos de la presente invención, un estereoisómero puede mostrar una

mejor inhibición que otro estereoisómero. Por ejemplo, un atropisómero puede exhibir inhibición, mientras que el otro atropisómero puede exhibir poca o ninguna inhibición.

En algunas modalidades, un método o uso descrito en el presente documento comprende además la administración de una terapia anticancerosa adicional. En algunas modalidades, la terapia anticancerosa adicional es un inhibidor de HER2, un inhibidor de EGFR, un segundo inhibidor de Ras, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de Raf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ERK, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de PTEN, un inhibidor de AKT, un inhibidor de mTORC<sub>1</sub>, un inhibidor de BRAF, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de PD-1, un inhibidor de CDK4/6, o una combinación de estos. En algunas modalidades, la terapia anticancerosa adicional es un inhibidor de SHP2. En el presente documento se describen otras terapias anticancerosas adicionales.

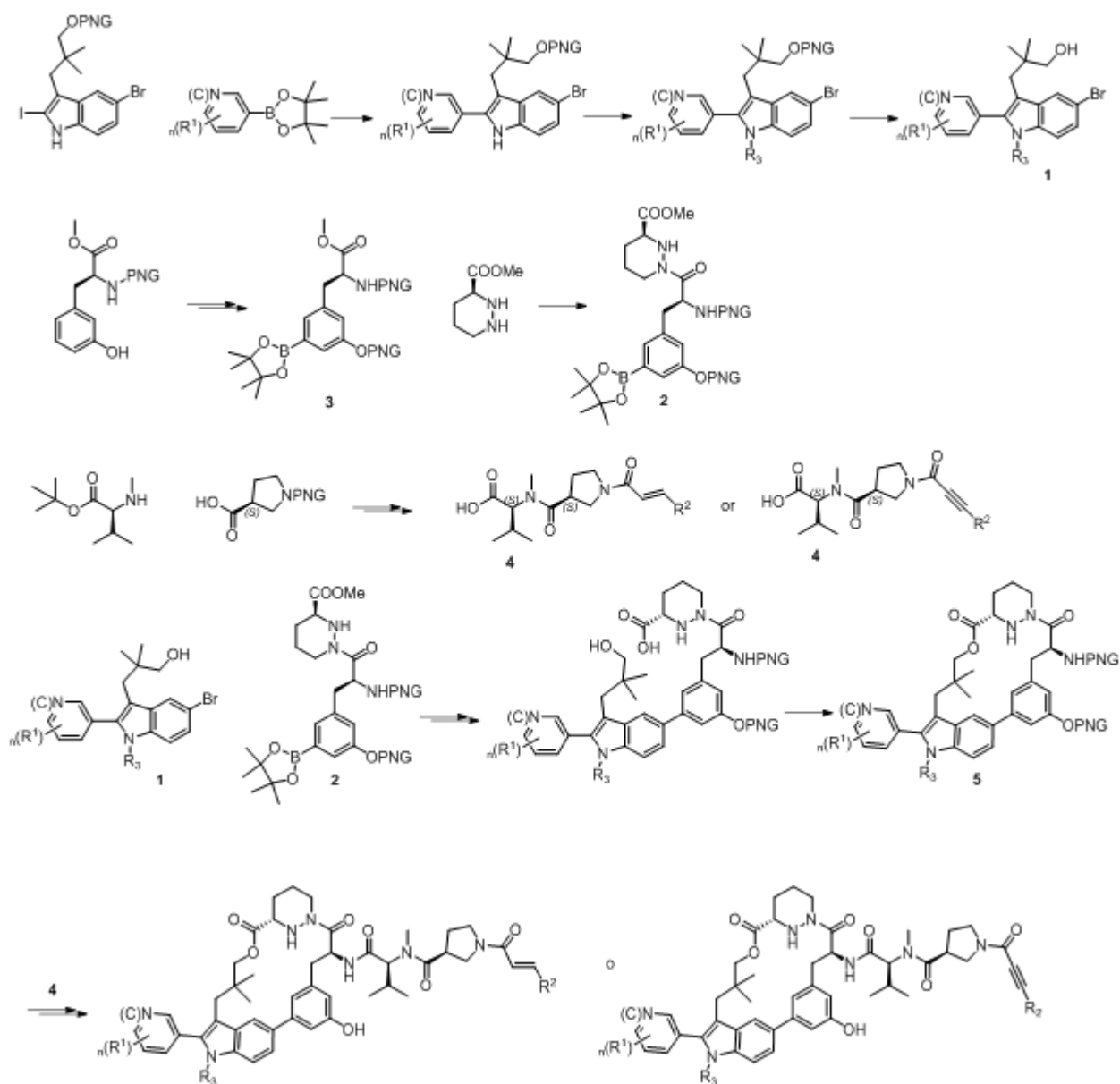
### **Métodos de síntesis**

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

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

### **Esquema 1.** Síntesis general de ésteres macrocíclicos



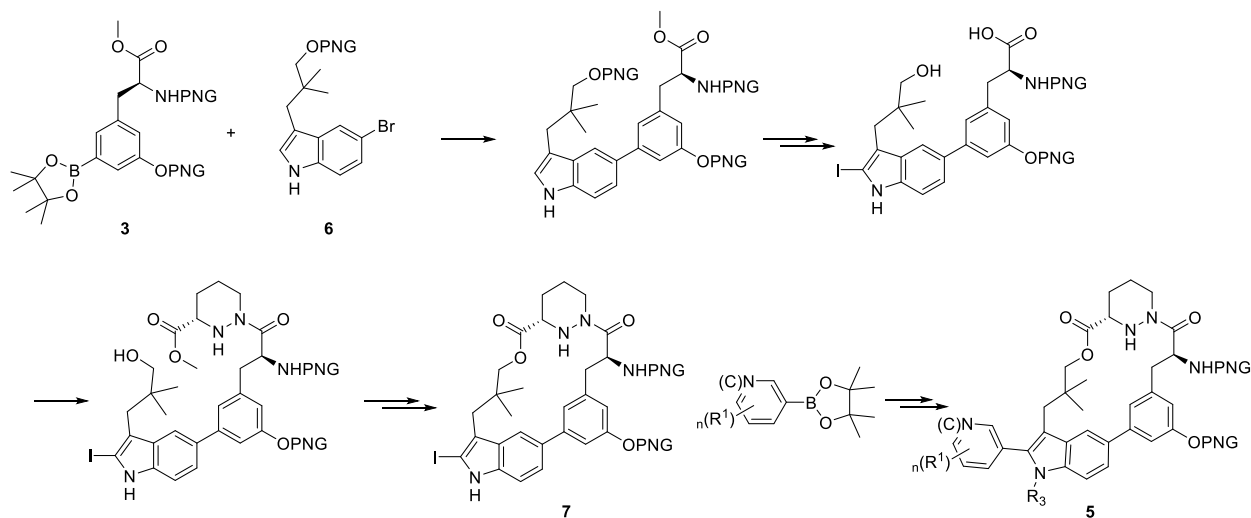


En el Esquema 1 se describe una síntesis general de ésteres macrocíclicos. Puede prepararse un aril-3-(5-bromo-1-etil-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (**1**) apropiadamente sustituido en tres pasos a partir de 3-(5-bromo-2-yodo-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol protegido y ácido borónico apropiadamente sustituido, incluyendo reacciones de acoplamiento, alquilación y desprotección mediadas por paladio. El éster metil-amino-hexahidropiridazin-3-carboxilato-borónico (**2**) puede prepararse en tres pasos, incluyendo la protección, la borilación mediada por el catalizador de iridio y el acoplamiento con metil (S)-hexahidropiridazin-3-carboxilato.

Un acetilpirrolidin-3-carbonilo-N-metil-L-valina (o un derivado aminoácido alternativo (**4**)) puede hacerse por acoplamiento de metil-L-valinato y ácido (S)-pirrolidin-3-carboxílico protegido, seguido de desprotección, acoplamiento con un ácido carboxílico que contenga un aceptor de Michael adecuadamente sustituido, y una etapa de hidrólisis.

Los ésteres macrocíclicos finales pueden obtenerse mediante el acoplamiento del éster metil-amino-hexahidropiridazin-3-carboxilato-borónico (**2**) y el aril-3-(5-bromo-1-etil-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (**1**) en presencia de un catalizador de Pd, seguido de pasos de hidrólisis y macrolactonización para dar lugar a un intermedio macrocíclico adecuadamente protegido (**5**). La desprotección y el acoplamiento con un intermedio 4 adecuadamente sustituido dan lugar a un producto macrocíclico. Pueden ser necesarios pasos adicionales de desprotección y/o funcionalización para producir el compuesto final.

**Esquema 2.** Síntesis general alternativa de ésteres macrocíclicos



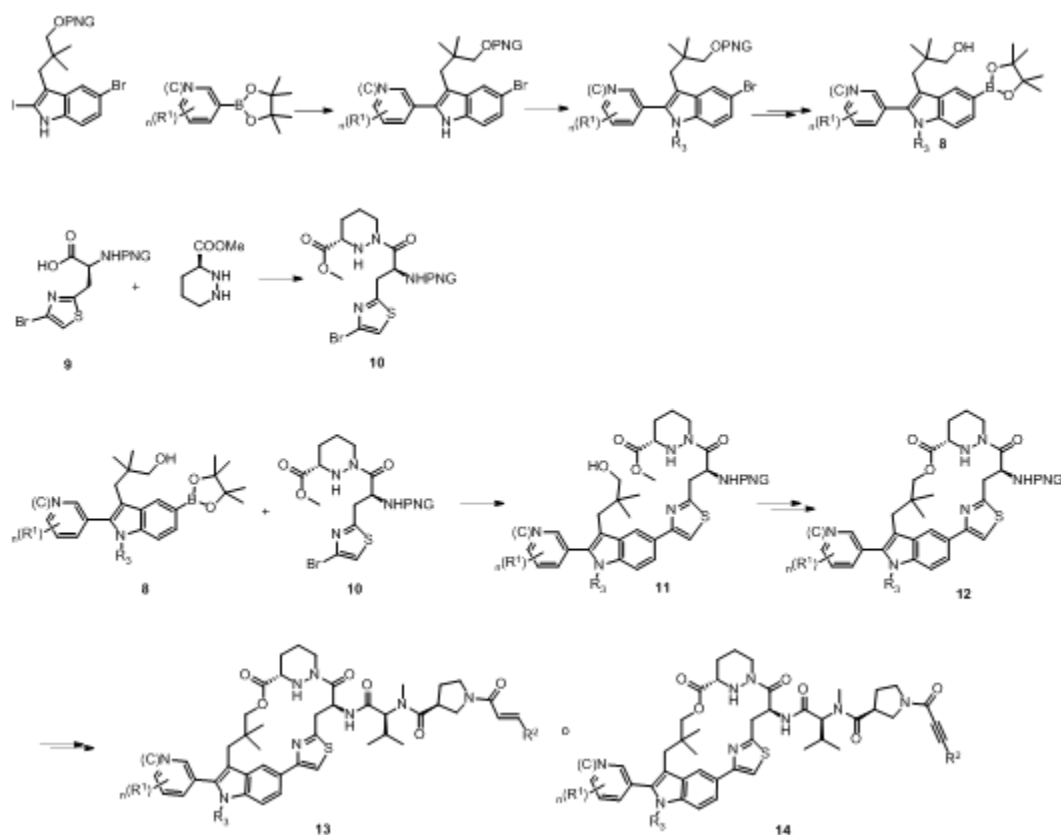
Alternativamente, el éster macrocíclico puede prepararse como se describe en el Esquema 2. Un bromo-indolilo adecuadamente protegido (**6**) se acopla en presencia de un catalizador de Pd con éster borónico (**3**), seguido de yodación, desprotección e hidrólisis del éster. El acoplamiento posterior con (S)-hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo, seguido de hidrólisis y macrolactonización puede dar lugar al intermedio yodo (**7**). El acoplamiento en presencia de un catalizador de Pd con un éster borónico adecuadamente sustituido y la alquilación puede dar lugar a un macrociclo totalmente protegido (**5**). Se requieren pasos adicionales de desprotección o funcionalización para producir el compuesto final.

Además, los compuestos de la divulgación pueden sintetizarse utilizando los métodos descritos en los Ejemplos a continuación, junto con los métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones de estos según aprecien los expertos en la técnica. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a los métodos descritos en los Ejemplos siguientes. Por ejemplo, un experto en la técnica podría instalar en un éster macrocíclico un grupo -B-L-W deseado de un compuesto de la fórmula (I), en donde B, L y W se definen en el presente documento, incluso utilizando los métodos ejemplificados en la sección de Ejemplos del presente documento.

Los compuestos de la Tabla 1 del presente documento se prepararon utilizando los métodos

divulgados en el presente documento o se prepararon utilizando los métodos divulgados en el presente documento combinados con los conocimientos de un experto en la técnica. Los compuestos de la Tabla 2 pueden prepararse utilizando los métodos divulgados en el presente documento o pueden prepararse utilizando los métodos divulgados en el presente documento combinados con los conocimientos de un experto en la técnica.

### Esquema 3. Síntesis general de ésteres macrocíclicos



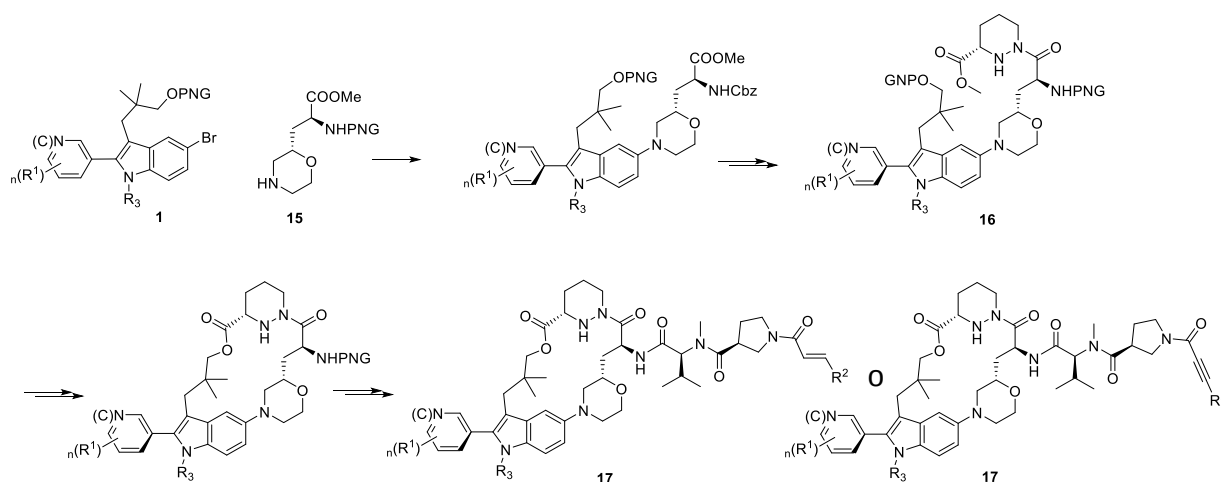
En el Esquema 3 se describe una síntesis general alternativa de ésteres macrocíclicos. Puede prepararse un éster borónico de indolilo adecuadamente sustituido (**8**) en cuatro pasos a partir de 3-(5-bromo-2-yodo-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol protegido y ácido borónico adecuadamente sustituido, incluyendo reacciones de acoplamiento, alquilación, desprotección y borilación mediadas por paladio.

El metil-amino-3-(4-bromotiazol-2-il)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato (**10**) puede prepararse mediante el acoplamiento del ácido (S)-2-amino-3-(4-bromotiazol-2-il)propanoico (**9**) con el metil (S)-hexahidropiridazin-3-carboxilato.

Los ésteres macrocíclicos finales pueden obtenerse mediante el acoplamiento de metil-amino-3-(4-bromotiazol-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (**10**) y un éster borónico de indolilo adecuadamente sustituido (**8**) en presencia de un catalizador de Pd, seguido de pasos de hidrólisis y macrolactonización para dar lugar a un intermedio macrocíclico adecuadamente protegido (**11**).

La desprotección y el acoplamiento con un intermedio 4 adecuadamente sustituido pueden dar lugar a un producto macrocíclico. Podrían ser necesarios pasos adicionales de desprotección o funcionalización para producir un compuesto final 13 o 14.

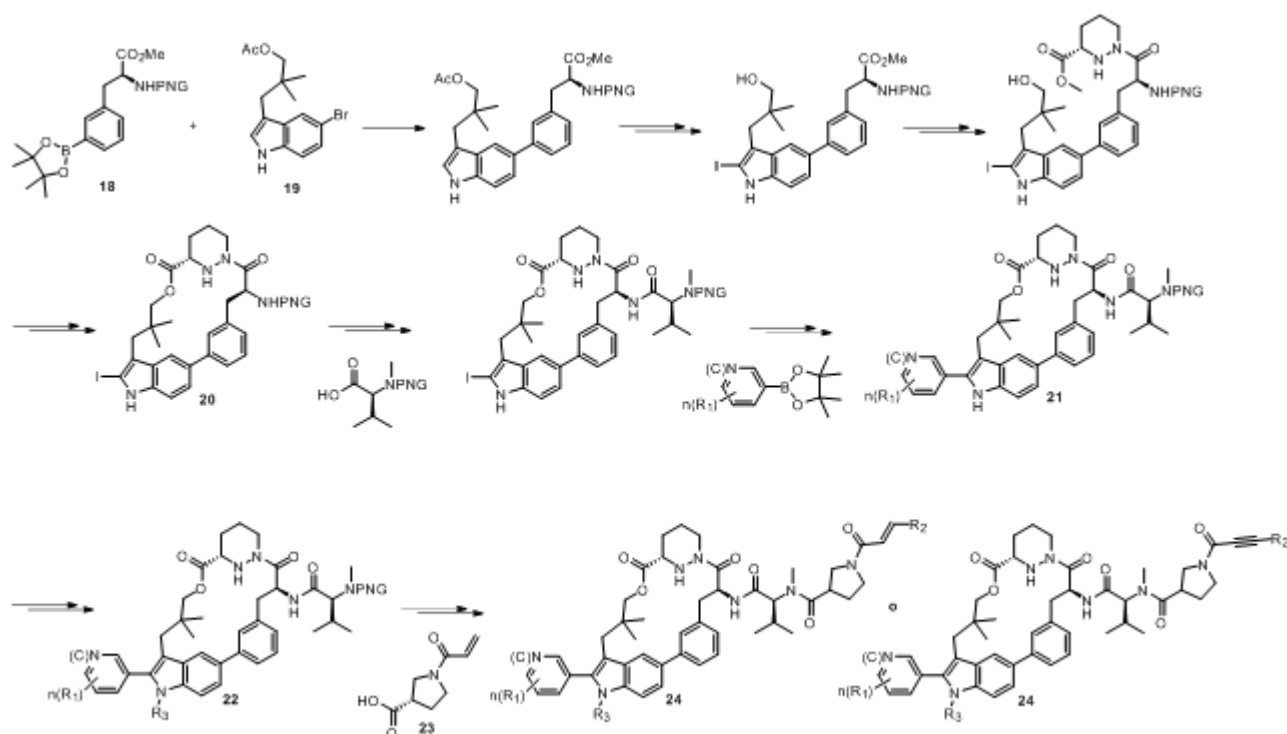
#### Esquema 4. Síntesis general de ésteres macrocíclicos



En el Esquema 4 se describe una síntesis general alternativa de ésteres macrocíclicos. Una morfolina adecuadamente sustituida o un intermedio heterocíclico alternativo (**15**) puede acoplarse con el intermedio 1 adecuadamente protegido mediante un acoplamiento mediado por paladio. La posterior hidrólisis del éster y el acoplamiento con el éster piperazicoico dan como resultado el intermedio 16.

Los ésteres macrocíclicos pueden hacerse por hidrólisis, desprotección y secuencia de macrociclación. La desprotección posterior y el acoplamiento con el intermedio 4 (o análogos) dan como resultado un producto macrocíclico final adecuadamente sustituido. Podrían ser necesarios pasos adicionales de desprotección o funcionalización para producir un compuesto final 17.

#### Esquema 5. Síntesis general de ésteres macrocíclicos



En el Esquema 5 se describe una síntesis general alternativa de ésteres macrocíclicos. Un macrociclo apropiadamente sustituido (**20**) puede prepararse a partir de un éster borónico 18 apropiadamente protegido y un intermedio de bromoindolilo (**19**), incluyendo pasos de acoplamiento mediado por paladio, hidrólisis, acoplamiento con éster piperazico, hidrólisis, desprotección y macrociclación. El posterior acoplamiento con un aminoácido protegido adecuadamente sustituido, seguido de un acoplamiento mediado por paladio, da lugar al intermedio 21. En este punto pueden ser necesarias otras etapas de desprotección y derivatización, incluida la alquilación.

Los ésteres macrocíclicos finales pueden hacerse por acoplamiento del intermedio (**22**) y un intermedio de ácido carboxílico adecuadamente sustituido (**23**). Podrían requerirse pasos adicionales de desprotección o funcionalización para producir un compuesto final (**24**).

Además, los compuestos de la divulgación pueden sintetizarse utilizando los métodos descritos en los Ejemplos a continuación, junto con los métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones de estos según aprecien los expertos en la técnica. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a los métodos descritos en los Ejemplos siguientes. Por ejemplo, un experto en la técnica podría instalar en un éster macrocíclico un grupo –B–L–W deseado de un compuesto de la fórmula (I), en donde B, L y W se definen en el presente documento, incluso utilizando los métodos ejemplificados en la sección de Ejemplos del presente documento.

## **Composiciones farmacéuticas y métodos de uso**

### *Composiciones farmacéuticas y métodos de administración*

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

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

En algunas modalidades, un compuesto está presente en una composición farmacéutica en una cantidad de dosis unitaria apropiada para su administración en un régimen terapéutico que muestra una probabilidad estadísticamente significativa de lograr un efecto terapéutico predeterminado cuando se administra a una población relevante. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden estar especialmente formuladas para su administración en forma sólida o líquida, incluidas las adaptadas para lo siguiente: administración oral, por ejemplo, empapadores (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo los destinados a la absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicar en la lengua; administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o una formulación de liberación sostenida; aplicación tópica, por ejemplo, como crema, pomada o parche de liberación controlada o aerosol aplicado a la piel, los pulmones o la cavidad oral; por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como pesario, crema o espuma; por vía sublingual; por vía ocular; por vía transdérmica; o por vía nasal, pulmonar y a otras superficies mucosas.

Un “excipiente farmacéuticamente aceptable”, tal y como se utiliza aquí, se refiere a cualquier ingrediente inactivo (por ejemplo, un vehículo capaz de suspender o disolver el compuesto activo) que tenga las propiedades de ser no tóxico y no inflamatorio en un sujeto. Los excipientes típicos incluyen, por ejemplo: antiadherentes, antioxidantes, aglutinantes, recubrimientos, ayudas a la compresión, desintegrantes, tintes (colores), emolientes, emulsionantes, rellenos (diluyentes), formadores de película o recubrimientos, sabores, fragancias, deslizantes (potenciadores del flujo), lubricantes, conservantes, tintas de impresión, sorbentes, agentes de suspensión o dispersión, edulcorantes o aguas de hidratación. Los excipientes incluyen, pero no se limitan a hidroxitolueno butilado opcionalmente sustituido (BHT), carbonato de calcio, fosfato de calcio (dibásico), estearato de calcio, croscarmelosa, polivinilpirrolidona reticulada, ácido cítrico, crospovidona, cisteína, etilcelulosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa opcionalmente sustituida, hidroxipropilmetilcelulosa opcionalmente sustituida, lactosa, estearato de magnesio, maltitol,

manitol, metionina, metilcelulosa, metilparabeno, celulosa microcristalina, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, povidona, almidón pregelatinizado, propilparabeno, palmitato de retinilo, goma laca, dióxido de silicio, carboximetilcelulosa de sodio, citrato de sodio, almidón glicolato de sodio, sorbitol, almidón (de maíz), ácido esteárico, sacarosa, talco, dióxido de titanio, vitamina A, vitamina E, vitamina C y xilitol. Los expertos en la técnica están familiarizados con una variedad de agentes y materiales útiles como excipientes. Véase, por ejemplo, Ansel, et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. En algunas modalidades, una composición incluye al menos dos excipientes farmacéuticamente aceptables diferentes.

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

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

Las sales de adición de ácido representativas incluyen sales de acetato, adipato, alginato,

ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemisulfato, heptonato, hexanoato, hidrobromuro, clorhidrato, hidroyoduro, 2–etanosulfonato de hidroxilo opcionalmente sustituido, lactobionato, 5 lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2–naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3–fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como amonio no 10 tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina, incluyendo, pero sin limitarse a amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares.

Tal y como se utiliza aquí, el término “sujeto” se refiere a cualquier miembro del reino animal. En algunas modalidades, el término “sujeto” se refiere a los seres humanos, en cualquier etapa de 15 desarrollo. En algunas modalidades, el término “sujeto” se refiere a un paciente humano. En algunas modalidades, “sujeto” se refiere a animales no humanos. En algunas modalidades, el animal no humano es un mamífero (por ejemplo, un roedor, un ratón, una rata, un conejo, un mono, un perro, un gato, una oveja, un ganado, un primate o un cerdo). En algunas modalidades, los sujetos incluyen, pero no se limitan a, mamíferos, aves, reptiles, anfibios, peces o gusanos. En 20 algunas modalidades, un sujeto puede ser un animal transgénico, un animal modificado genéticamente o un clon.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “forma de dosificación” se refiere a una unidad físicamente discreta de un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la presente invención) para su administración a un sujeto. Cada unidad contiene una cantidad predeterminada 25 de compuesto. En algunas modalidades, dicha cantidad es una cantidad de dosis unitaria (o una fracción entera de esta) apropiada para la administración de acuerdo con un régimen de dosificación que se ha determinado que se correlaciona con un resultado deseado o beneficioso cuando se administra a una población relevante (es decir, con un régimen de dosificación terapéutico). Los expertos en la técnica saben que la cantidad total de una composición o 30 compuesto terapéutico que se administra a un sujeto concreto la determinan uno o más médicos que lo atienden y puede implicar la administración de múltiples formas de dosificación.

Como se utiliza en el presente documento, el término “régimen de dosificación” se refiere a un conjunto de dosis unitarias (típicamente más de una) que se administran individualmente a un sujeto, típicamente separadas por períodos de tiempo. En algunas modalidades, un compuesto 35 terapéutico dado (por ejemplo, un compuesto de la presente invención) tiene un régimen de dosificación recomendado, que puede incluir una o más dosis. En algunas modalidades, un



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

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

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

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad que es suficiente, cuando se administra a una población que padece o es susceptible de padecer una enfermedad, trastorno o afección de acuerdo con un régimen de dosificación terapéutica, para tratar la enfermedad, el trastorno o la afección. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente eficaz es aquella que reduce la incidencia o la gravedad, o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, el trastorno o la afección. Los expertos en la técnica apreciarán que el término “cantidad terapéutica eficaz” no requiere que se logre un tratamiento exitoso en un individuo

concreto. Más bien, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser aquella cantidad que proporciona una respuesta farmacológica particular deseada en un número significativo de sujetos cuando se administra a pacientes que necesitan dicho tratamiento. Se entiende específicamente que determinados sujetos pueden, de hecho, ser “refractarios” a una “cantidad terapéuticamente eficaz”. En algunas modalidades, la referencia a una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una referencia a una cantidad medida en uno o más tejidos específicos (por ejemplo, un tejido afectado por la enfermedad, trastorno o afección) o fluidos (por ejemplo, sangre, saliva, suero, sudor, lágrimas, orina). Los expertos en la técnica apreciarán que, en algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente eficaz puede formularse o administrarse en una sola dosis. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente eficaz puede formularse o administrarse en una pluralidad de dosis, por ejemplo, como parte de un régimen de dosificación.

Para su uso como tratamiento de sujetos, los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, pueden formularse como composiciones farmacéuticas o veterinarias. Dependiendo del sujeto a tratar, el modo de administración y el tipo de tratamiento deseado, por ejemplo, prevención, profilaxis o terapia, los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se formulan de manera acorde con estos parámetros. Se puede encontrar un resumen de dichas técnicas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21,<sup>a</sup> edición, Lippincott Williams & Wilkins, (2005); y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York, cada uno de los cuales se incorpora aquí por referencia.

Las composiciones pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y las presentes composiciones farmacéuticas pueden contener desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 99 %, desde aproximadamente el 5 % hasta aproximadamente el 90 %, o desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 20 % de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en peso o volumen. En algunas modalidades, los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, descritos en el presente documento pueden estar presentes en cantidades que suman el 1-95 % en peso del peso total de una composición, tal como una composición farmacéutica.

La composición puede suministrarse en una forma de dosificación adecuada para la administración intraarticular, oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular), rectal, cutánea, subcutánea, tópica, transdérmica, sublingual, nasal, vaginal, intravesicular, intrauretral, intratecal, epidural, aural u ocular, o por inyección, inhalación o contacto directo con la mucosa nasal, genitourinaria, reproductiva u oral. Así, la composición farmacéutica puede presentarse en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, suspensiones, emulsiones, soluciones, geles, incluidos hidrogeles, pastas, ungüentos, cremas, emplastos, empapadores,

dispositivos de administración osmótica, supositorios, enemas, inyectables, implantes, aerosoles, preparaciones adecuadas para la administración iontoforética o aerosoles. Las composiciones pueden formularse de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, el término “administración” se refiere a la administración de una composición (por ejemplo, un compuesto, o una preparación que incluye un compuesto como el descrito en el presente documento) a un sujeto o sistema. La administración a un sujeto animal (por ejemplo, a un ser humano) puede realizarse por cualquier vía apropiada. Por ejemplo, en algunas modalidades, la administración puede ser bronquial (incluida la instilación bronquial), bucal, enteral, interdérmica, intraarterial, intradérmica, intragástrica, intramedular, 10 intramuscular, intranasal, intraperitoneal, intratecal, intravenosa, intraventricular, mucosa, nasal, oral, rectal, subcutánea, sublingual, tópica, traqueal (incluida la instilación intratraqueal), transdérmica, vaginal o vítrea.

Las formulaciones pueden prepararse de manera adecuada para la administración sistémica o la administración tópica o local. Las formulaciones sistémicas incluyen las diseñadas para inyección 15 (por ejemplo, inyección intramuscular, intravenosa o subcutánea) o pueden prepararse para administración transdérmica, transmucosa u oral. Una formulación incluirá generalmente un diluyente, así como, en algunos casos, adyuvantes, tampones, conservantes y similares. Los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, pueden administrarse también en composiciones liposomales o como microemulsiones.

20 Para la inyección, las formulaciones pueden prepararse en formas convencionales como soluciones o suspensiones líquidas o como formas sólidas adecuadas para la solución o suspensión en líquido antes de la inyección o como emulsiones. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol y similares. Dichas composiciones también pueden contener cantidades de sustancias auxiliares no tóxicas, como agentes 25 humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores del pH y similares, como, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitano, etc.

También se han ideado diversos sistemas de liberación sostenida de fármacos. Véase, por ejemplo, la patente US N.º 5,624,677.

La administración sistémica también puede incluir métodos relativamente no invasivos, como el 30 uso de supositorios, parches transdérmicos, administración transmucosa y administración intranasal. La administración oral también es adecuada para los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Las formas adecuadas incluyen jarabes, cápsulas y comprimidos, como se entiende en la técnica.

Cada compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en el 35 presente documento, puede formularse de diversas formas conocidas en la técnica. Por ejemplo, los agentes primero y segundo de la terapia de combinación pueden formularse juntos o por

separado. En el presente documento se describen otras modalidades de terapia combinada.

Los agentes formulados individualmente o por separado pueden empaquetarse juntos como un kit.

Los ejemplos no limitantes incluyen, pero no se limitan a, kits que contienen, por ejemplo, dos píldoras, una píldora y un polvo, un supositorio y un líquido en un vial, dos cremas tópicas, etc. El

5 kit puede incluir componentes opcionales que ayuden a la administración de la dosis unitaria a los sujetos, como viales para reconstituir formas en polvo, jeringas para inyecciones, sistemas de administración intravenosa personalizados, inhaladores, etc. Además, el kit de dosis unitarias puede contener instrucciones para la preparación y administración de las composiciones. El kit puede fabricarse como una dosis unitaria de un solo uso para un sujeto, múltiples usos para un  
10 sujeto particular (a una dosis constante o en la que los compuestos individuales, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, pueden variar en potencia a medida que progresa la terapia); o el kit puede contener múltiples dosis adecuadas para la administración a múltiples sujetos (“envase a granel”). Los componentes del kit pueden presentarse en cajas de cartón, blísteres, frascos, tubos y similares.

15 Las formulaciones para uso oral incluyen comprimidos que contienen el o los ingredientes activos en una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes o cargas inertes (por ejemplo, sacarosa, sorbitol, azúcar, manitol, celulosa microcristalina, almidones, incluido el almidón de papa, carbonato de calcio, cloruro de sodio, lactosa, fosfato de calcio, sulfato de calcio o fosfato de sodio); agentes de  
20 granulación y desintegración (por ejemplo, derivados de la celulosa, incluida la celulosa microcristalina, almidones, incluida la fécula de papa, croscarmelosa sódica, alginatos o ácido algínico); agentes aglutinantes (por ejemplo, sacarosa, glucosa, sorbitol, acacia, ácido algínico, alginato de sodio, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, silicato de aluminio y magnesio, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa  
25 opcionalmente sustituida, etilcelulosa, polivinilpirrolidona o polietilenglicol); y agentes lubricantes, deslizantes y antiadhesivos (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de zinc, ácido esteárico, sílices, aceites vegetales hidrogenados o talco). Otros excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser colorantes, agentes aromatizantes, plastificantes, humectantes, agentes amortiguadores y similares.

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

Las formulaciones para uso oral también pueden proporcionarse como comprimidos masticables, o

35 como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte (por ejemplo, almidón de papa, lactosa, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, fosfato

de calcio o caolín), o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva. Los polvos, los granulados y los pellets pueden prepararse con los ingredientes mencionados en el apartado de comprimidos y cápsulas de manera convencional utilizando, por ejemplo, una

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

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

En general, cuando se administra a un ser humano, la dosis oral de cualquiera de los compuestos de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable de este, dependerá de la naturaleza del compuesto, y puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica. Una dosis puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2000 mg por día, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg por día, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg por día, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1500 mg por día, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1500 mg por día, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 2000 mg por día, o cualquier rango derivable de ello.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender además un compuesto adicional con actividad antiproliferativa. Dependiendo del modo de administración, los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se formularán en composiciones adecuadas para permitir un suministro fácil. Cada compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de

una terapia combinada puede formularse de diversas formas conocidas en la técnica. Por ejemplo, los agentes primero y segundo de la terapia combinada pueden formularse juntos o por separado. De manera deseable, el primer y el segundo agente se formulan juntos para la administración simultánea o casi simultánea de los agentes.

- 5 Se apreciará que los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse y emplearse en terapias combinadas, es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticas pueden formularse o administrarse simultáneamente con, antes o después de, una o más terapias o procedimientos médicos deseados. La combinación particular de terapias (terapéuticas o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tendrá en
- 10 cuenta la compatibilidad de las terapias o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a lograr. También se apreciará que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno, o pueden lograr efectos diferentes (por ejemplo, el control de cualquier efecto adverso).

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

#### *Métodos de uso*

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

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

En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables de estos, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos o sales, y los métodos proporcionados en el presente documento pueden utilizarse para el tratamiento de una amplia variedad de cánceres, incluyendo tumores como los de pulmón, próstata, mama, cerebro, piel, carcinomas cervicales, carcinomas testiculares, etc. Más particularmente, los cánceres que pueden ser tratados por los compuestos o sales de estos, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos o sales, y los métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a tipos de tumores como los astrocíticos, de mama, cervicales, colorrectales, endometriales, esofágicos, gástricos, de cabeza y cuello, hepatocelulares, laríngeos, de pulmón, orales, de ovario, de próstata y de tiroides y sarcomas. Otros cánceres son, por ejemplo:

Cardíacos, por ejemplo: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma;

Pulmón, por ejemplo: carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma;

Gastrointestinal, por ejemplo esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomyoma);

Tracto genitourinario, por ejemplo riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma);

Hígado, por ejemplo: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma;

Vías biliares, por ejemplo: carcinoma de la vesícula biliar, carcinoma ampular, colangiocarcinoma;

Hueso, por ejemplo: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticuladas), mieloma múltiple, cordoma maligno de células gigantes, osteocronfoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes;

Sistema nervioso, por ejemplo cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis

deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma medular, neurofibromatosis tipo 1, meningioma, glioma, sarcoma);

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

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

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

- 20 Glándulas suprarrenales, por ejemplo: neuroblastoma.

En algunas modalidades, la proteína Ras es de tipo salvaje (Ras<sup>WT</sup>). En consecuencia, en algunas modalidades, un compuesto de la presente invención se emplea en un método de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer que comprende un Ras<sup>WT</sup> (por ejemplo, K-Ras<sup>WT</sup>, H-Ras<sup>WT</sup> o N-Ras<sup>WT</sup>). En algunas modalidades, la proteína Ras es una amplificación de Ras (por ejemplo, K-Ras<sup>amp</sup>). En consecuencia, en algunas modalidades, un compuesto de la presente invención se emplea en un método de tratamiento de un paciente que tiene un cáncer que comprende un Ras<sup>amp</sup> (K-Ras<sup>amp</sup>, H-Ras<sup>amp</sup> o N-Ras<sup>amp</sup>). En algunas modalidades, el cáncer comprende una mutación de Ras, tal como una mutación de Ras descrita en el presente documento. En algunas modalidades, la mutación se selecciona entre:

- 30 (a) los siguientes mutantes de K-Ras: G12D, G12V, G12C, G13D, G12R, G12A, Q61H, G12S, A146T, G13C, Q61L, Q61R, K117N, A146V, G12F, Q61K, L19F, Q22K, V14I, A59T, A146P, G13R, G12L o G13V, y sus combinaciones;
- (b) los siguientes mutantes H-Ras: Q61R, G13R, Q61K, G12S, Q61L, G12D, G13V, G13D, G12C, K117N, A59T, G12V, G13C, Q61H, G13S, A18V, D119N, G13N, A146T, A66T, G12A, A146V, G12N, o G12R, y sus combinaciones; y
- 35 (c) los siguientes mutantes de N-Ras: Q61R, Q61K, G12D, Q61L, Q61H, G13R, G13D, G12S,



G12C, G12V, G12A, G13V, G12R, P185S, G13C, A146T, G60E, Q61P, A59D, E132K, E49K, T50I, A146V, o A59T, y sus combinaciones;

o una combinación de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, el cáncer comprende una mutación K-Ras seleccionada del grupo que consiste en G12C, G12D, G13C, G12V, G13D,

5 G12R, G12S, Q61H, Q61K y Q61L. En algunas modalidades, el cáncer comprende una mutación N-Ras seleccionada del grupo que consiste en G12C, Q61H, Q61K, Q61L, Q61P y Q61R. En algunas modalidades, el cáncer comprende una mutación H-Ras seleccionada del grupo que consiste en Q61H y Q61L. En algunas modalidades, el cáncer comprende una mutación de Ras seleccionada del grupo que consiste en G12C, G13C, G12A, G12D, G13D, G12S, G13S, G12V y  
10 G13V. En algunas modalidades, el cáncer comprende al menos dos mutaciones de Ras seleccionadas del grupo que consiste en G12C, G13C, G12A, G12D, G13D, G12S, G13S, G12V y G13V. En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención inhibe más de un mutante de Ras. Por ejemplo, un compuesto puede inhibir tanto K-Ras G12C como K-Ras G13C. Un compuesto puede inhibir tanto N-Ras G12C como K-Ras G12C. En algunas modalidades, un  
15 compuesto puede inhibir tanto K-Ras G12C como K-Ras G12D. En algunas modalidades, un compuesto puede inhibir tanto K-Ras G12V como K-Ras G12C. En algunas modalidades, un compuesto puede inhibir tanto K-Ras G12V como K-Ras G12S. En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención inhibe Ras<sup>WT</sup> además de una o más mutaciones adicionales de Ras (por ejemplo, K-, H- o N-Ras<sup>WT</sup> y K-Ras G12D, G12V, G12C, G13D, G12R, G12A, Q61H, G12S, A146T, G13C, Q61L, Q61R, K117N, A146V, G12F, Q61K, L19F, Q22K, V14I, A59T, A146P, G13R, G12L, o G13V; K, H o N-Ras<sup>WT</sup> y H-Ras Q61R, G13R, Q61K, G12S, Q61L, G12D, G13V, G13D, G12C, K117N, A59T, G12V, G13C, Q61H, G13S, A18V, D119N, G13N, A146T, A66T, G12A, A146V, G12N, o G12R; o K, H o N-Ras<sup>WT</sup> y N-Ras Q61R, Q61K, G12D, Q61L, Q61H, G13R, G13D, G12S, G12C, G12V, G12A, G13V, G12R, P185S, G13C, A146T, G60E, Q61P, A59D, E132K, E49K, T50I, A146V, o A59T). En algunas modalidades, un compuesto de la  
25 presente invención inhibe Ras<sup>amp</sup> además de una o más mutaciones adicionales de Ras (por ejemplo, K-, H- o N-Ras<sup>amp</sup> y K-Ras G12D, G12V, G12C, G13D, G12R, G12A, Q61H, G12S, A146T, G13C, Q61L, Q61R, K117N, A146V, G12F, Q61K, L19F, Q22K, V14I, A59T, A146P, G13R, G12L, o G13V; K, H o N-Ras<sup>amp</sup> y H-Ras Q61R, G13R, Q61K, G12S, Q61L, G12D, G13V, G13D, G12C, K117N, A59T, G12V, G13C, Q61H, G13S, A18V, D119N, G13N, A146T, A66T, G12A, A146V, G12N, o G12R; o K, H o N-Ras<sup>amp</sup> y N-Ras Q61R, Q61K, G12D, Q61L, Q61H, G13R, G13D, G12S, G12C, G12V, G12A, G13V, G12R, P185S, G13C, A146T, G60E, Q61P, A59D, E132K, E49K, T50I, A146V, o A59T).

Los métodos para detectar las mutaciones de Ras son conocidos en la técnica. Tales medios  
35 incluyen, pero no se limitan a la secuenciación directa, y la utilización de un ensayo de diagnóstico de alta sensibilidad (con marca CE-IVD), por ejemplo, como se describe en Domagala, et al, Pol J

Pathol 3: 145–164 (2012), incorporado aquí por referencia en su totalidad, incluyendo TheraScreen PCR; AmoyDx; PNAclamp; RealQuality; Entrogen; LightMix; StripAssay; Hybcell plexA; Devyser; Surveyor; Cobas; y TheraScreen Pyro. Véase también, por ejemplo, el documento WO 2020/106640.

- 5 En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de pulmón de células no pequeñas y la mutación de Ras comprende una mutación de K-Ras, como K-Ras G12C, K-Ras G12V o K-Ras G12D. En algunas modalidades, el cáncer es colorrectal y la mutación de Ras comprende una mutación de K-Ras, como K-Ras G12C, K-Ras G12V o K-Ras G12D. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de páncreas y la mutación de Ras comprende una mutación de K-Ras, como K-Ras G12D
- 10 o K-Ras G12V. En algunas modalidades, el cáncer es de páncreas y la mutación de Ras comprende una mutación de N-Ras, como N-Ras G12D. En algunas modalidades, el cáncer es un melanoma y la mutación de Ras comprende una mutación de N-Ras, como N-Ras Q61R o N-Ras Q61K. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de pulmón de células no pequeñas y la proteína Ras es K-Ras<sup>amp</sup>. En cualquiera de los casos anteriores, si no se ha especificado, un
- 15 compuesto puede inhibir Ras<sup>WT</sup> (por ejemplo, K-, H- o N-Ras<sup>WT</sup>) o Ras<sup>amp</sup> (por ejemplo, K-, H- o N-Ras<sup>amp</sup>) también.

En algunas modalidades, un cáncer comprende una mutación Ras y una mutación STK11LOF, una KEAP1, una EPHA5 o una NF1. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de pulmón de células no pequeñas y comprende una mutación K-Ras G12C. En algunas modalidades, el

20 cáncer es un cáncer de pulmón de células no pequeñas y comprende una mutación K-Ras G12C y una mutación STK11LOF. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de pulmón de células no pequeñas y comprende una mutación K-Ras G12C y una mutación STK11LOF. En algunas modalidades, el cáncer comprende una mutación K-Ras G13C Ras y una mutación STK11LOF, una KEAP1, una EPHA5 o una NF1. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de pulmón

25 de células no pequeñas y comprende una mutación K-Ras G12D. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de pulmón de células no pequeñas y comprende una mutación K-Ras G12V. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer colorrectal y comprende una mutación K-Ras G12C. En algunas modalidades, el cáncer es de páncreas y comprende una mutación K-Ras G12C o K-Ras G12D. En algunas modalidades, el cáncer es de páncreas y comprende una

30 mutación K-Ras G12V. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de endometrio, un cáncer de ovario, un colangiocarcinoma o un cáncer de apéndice mucinoso y comprende una mutación K-Ras G12C. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer gástrico y comprende una mutación K-Ras G12C. En cualquiera de los casos anteriores, un compuesto puede inhibir Ras<sup>WT</sup> (por ejemplo, K-, H- o N-Ras<sup>WT</sup>) o Ras<sup>amp</sup> (por ejemplo, K-, H- o N-Ras<sup>amp</sup>) también.

- 35 También se proporciona un método para inhibir una proteína Ras en una célula, el método comprende contactar la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. También se proporciona un método de inhibición de la unión de RAF a Ras, que comprende el contacto de la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La célula puede ser una célula cancerosa. La célula cancerosa puede ser de cualquier tipo de cáncer descrito en el presente documento. La célula puede ser in vivo o in vitro.

### **Terapia combinada**

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

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

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

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

un inhibidor de la transducción de señales, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la glucólisis o un inhibidor de la autofagia). En otras modalidades, la una o más terapias adicionales incluyen dos agentes terapéuticos. En otras modalidades, la una o más terapias adicionales incluyen tres agentes terapéuticos. En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales incluyen cuatro o más agentes terapéuticos.

En esta sección de Terapia Combinada, todas las referencias se incorporan por referencia a los agentes descritos, tanto si se indican explícitamente como si no.

#### *Terapias no farmacológicas*

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

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

La radioterapia puede utilizarse para inhibir el crecimiento celular anormal o para tratar un trastorno hiperproliferativo, como el cáncer, en un sujeto (por ejemplo, un mamífero (por ejemplo, un humano)). Las técnicas para administrar la radioterapia son conocidas en la técnica. La radioterapia puede administrarse a través de uno de varios métodos, o una combinación de métodos, incluyendo, sin limitación, la terapia de haz externo, la terapia de radiación interna, la radiación de implante, la radiocirugía estereotáctica, la terapia de radiación sistémica, la radioterapia y la terapia braquial intersticial permanente o temporal. El término “braquiterapia”, tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a la radioterapia administrada por un material radiactivo confinado espacialmente e insertado en el cuerpo en o cerca de un tumor u otro lugar de la enfermedad de tejido proliferativo. El término pretende, sin limitación, incluir la exposición a isótopos radiactivos (por ejemplo, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, e isótopos radiactivos de Lu). Las fuentes de radiación adecuadas para su uso como acondicionador celular de la presente invención incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no limitante, la fuente de radiación puede ser un radionúclido, como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como fuente sólida, I-125 como fuente sólida, u otros radionúclidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radiactivo también puede ser un fluido hecho de cualquier solución de radionúclido(s), por ejemplo, una solución de I-125 o I-131, o se puede producir un fluido radiactivo utilizando una lechada de un fluido adecuado que contenga pequeñas partículas de radionúclidos sólidos, como Au-198, o Y-90. Además, el radionúclido o los radionúclidos pueden estar incorporados en un gel o en microesferas radiactivas.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células

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

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

#### *Agentes terapéuticos*

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

Por ejemplo, un agente terapéutico puede ser un esteroide. Los esteroides son conocidos en la técnica. En consecuencia, en algunas modalidades, la una o más terapias adicionales incluyen un esteroide. Los esteroides adecuados pueden incluir, entre otros, 21-acetoxiprenolona, alclometasona, algestone, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida,

cloroprednisona, clobetasol, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difuprednato, enoxolona, fluazacort, flucloronida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortin butil, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednidenol, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisolona, prednisolona 25–dietilaminoacetato, prednisolona fosfato sódico, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, benetónido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona, y sales o derivados de estos.

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

Un agente terapéutico puede ser un biológico (por ejemplo, una citoquina (por ejemplo, un interferón o una interleucina como la IL–2)) utilizado en el tratamiento del cáncer o de los síntomas asociados al mismo. Los agentes biológicos son conocidos en la técnica. En algunas modalidades, el producto biológico es un producto biológico basado en inmunoglobulinas, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal (por ejemplo, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo totalmente humano, una proteína de fusión Fc o un fragmento funcional de este) que agoniza una diana para estimular una respuesta anticancerosa o antagoniza un antígeno importante para el cáncer. También se incluyen los conjugados anticuerpo–fármaco.

Un agente terapéutico puede ser un inhibidor del punto de control de las células T. Dichos inhibidores de puntos de control son conocidos en la técnica. En una realización, el inhibidor del punto de control es un anticuerpo inhibidor (por ejemplo, un anticuerpo monoespecífico como un anticuerpo monoclonal). El anticuerpo puede ser, por ejemplo, humanizado o totalmente humano. En algunas modalidades, el inhibidor del punto de control es una proteína de fusión, por ejemplo, una proteína de fusión del receptor Fc. En algunas modalidades, el inhibidor del punto de control es un agente, como un anticuerpo, que interactúa con una proteína del punto de control. En algunas modalidades, el inhibidor del punto de control es un agente, como un anticuerpo, que interactúa con el ligando de una proteína del punto de control. En algunas modalidades, el inhibidor del punto de control es un inhibidor (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor o un inhibidor de

molécula pequeña) de CTLA-4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4 o una proteína de fusión). En algunas modalidades, el inhibidor del punto de control es un inhibidor o antagonista (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor o un inhibidor de molécula pequeña) de PD-1. En algunas modalidades, el inhibidor del punto de control es un inhibidor o antagonista (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor o un inhibidor de molécula pequeña) de PD-L1. En algunas modalidades, el inhibidor del punto de control es un inhibidor o antagonista (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor o una fusión Fc o un inhibidor de molécula pequeña) de PD-L2 (por ejemplo, una proteína de fusión PD-L2/Ig). En algunas modalidades, el inhibidor del punto de control es un inhibidor o antagonista (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor o un inhibidor de molécula pequeña) de B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, ligandos de la familia B-7, o una combinación de estos. En algunas modalidades, el inhibidor del punto de control es pembrolizumab, nivolumab, PDR001 (NVS), REGN2810 (Sanofi/Regeneron), un anticuerpo PD-L1 como, por ejemplo avelumab, durvalumab, atezolizumab, pidilizumab, JNJ-63723283 (JNJ), BGB-A317 (BeiGene & Celgene) o un inhibidor del punto de control divulgado en Preusser, M. et al. (2015) Nat. Rev. Neurol. incluyendo, sin limitación, ipilimumab, tremelimumab, nivolumab, pembrolizumab, AMP224, AMP514/ MEDI0680, BMS936559, MEDI4736, MPDL3280A, MSB0010718C, BMS986016, IMP321, lirilumab, IPH2101, 1-7F9 y KW-6002.

Un agente terapéutico puede ser un anticuerpo anti-TIGIT, como MBSA43, BMS-986207, MK-7684, COM902, AB154, MTIG7192A u OMP-313M32 (etigilimab). Otros anticuerpos anti-TIGIT son conocidos en la técnica.

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

Los agentes anticancerígenos incluyen inhibidores mitóticos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, agentes alquilantes, antimetabolitos, análogos del ácido fólico, análogos de la pirimidina, análogos de la purina e inhibidores relacionados, alcaloides de la vinca, epipodopilotoxinas, antibióticos, L-asparaginasa, inhibidores de la topoisomerasa, interferones, complejos de coordinación de platino, urea sustituida por antracendiona, derivados de metilhidracina, supresores de la corteza terrestre, adrenocorticosteroides, progestinas, estrógenos, antiestrógenos, andrógenos, antiandrógenos y análogos de la hormona liberadora de gonadotropina. Otros agentes anticancerígenos incluyen leucovorina (LV), irenotecán, oxaliplatino, capecitabina, paclitaxel y doxetaxel. En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales incluyen dos o más agentes anticancerígenos. Los dos o más agentes anticancerígenos pueden

utilizarse en un cóctel para ser administrados en combinación o administrados por separado. Los regímenes de dosificación adecuados de los agentes anticancerosos combinados son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Saltz et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol,18:233a (1999), y Douillard et al., Lancet 355(9209):1041–1047 (2000).

- 5 Otros ejemplos no limitantes de agentes anticancerígenos incluyen Gleevec® (mesilato de imatinib); Kypolis® (carfilzomib); Velcade® (bortezomib); Casodex (bicalutamida); Iressa® (gefitinib); agentes alquilantes como tiotepa y ciclosfosfamida; alquilsulfonatos como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas como la benzodopa, la carboquona, la meturedopa y la uredopa; etileniminas y metilamelaminas como la altretamina, la trietilenemelamina, la  
10 trietilenfosforamida, la trietilenotiofosforamida y la trimetilolomelamina; acetogeninas (especialmente la bullatacina y la bullatacinona); una camptotecina (incluido el análogo sintético topotecán); la briostatina; la calistatina; CC–1065 (incluidos sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptofecinas (en particular criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluidos los análogos sintéticos KW–2189 y CB1–TM1); eleuterobina;  
15 pancratistatina; sarcodictina A; espongistatina; mostazas nitrogenadas como el clorambucil, la clorafanina, la colofosfosfamida, la estramustina, la ifosfamida, la mecloretamina, el clorhidrato de mecloretamina, el melfalán, la novembichina, la fenesterina, la prednimustina, la trofosfamida y la mostaza uracilo nitrosureas como la carmustina, la clorozotocina, la fotemustina, la lomustina, la nimustina y la ranimustina; antibióticos como los antibióticos de enedición (e. g., calicheamicina, como calicheamicina gammall y calicheamicina omegall (véase, por ejemplo, Agnew, Chem. Intl.  
20 Ed Engl,33: 183–186 (1994)); dinemicina, como la dinemicina A; bifosfonatos, como el clodronato; una esperamicina; cromóforo neocarzinostatina y cromoproteínas relacionadas enediyne cromóforos antiobioticos, aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, calicheamicina, carabicina, caminomicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6–diazó– 5–oxo–L–norleucina, adriamicina (doxorubicina), morfolino–doxorubicina, cianomorfolino–doxorubicina, 2–pirrolino–doxorubicina, deoxidoxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas como la mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina,  
25 ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos como el metotrexato y el 5–fluorouracilo (5–FU); análogos del ácido fólico como la denopterina, la pteropterina, el trimetrexato; análogos de las purinas como la fludarabina, la 6–mercaptapurina, la tiamiprina, la tioguanina análogos de las pirimidinas como ancitabina, azacitidina, 6–azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina andrógenos como la calusterona, el propionato de dromostanolona, el epitiostanol, el mepitioetano, la testolactona; antiadrenales como la  
30 aminoglutetimida, el mitotano, el trilostano; reponedores de ácido fólico como el ácido frolínico;



aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfomitina; acetato de eliptinio; una epotilona como la epotilona B; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxíurea; lentinan; lonidamina; maytansinoides como la maytansina y las ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; 5 nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacáridos PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos como la toxina T-2, la verracurina A, la roridina A y la anguidina; uretano; vindesina; dacarbazina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromán; gacitosina; arabinósido ("Ara- 10 C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo g., Taxol® (paclitaxel), Abraxane® (formulación de paclitaxel en nanopartículas sin cremóforo y con albúmina) y Taxotere® (doxetaxel); cloranbucil; tamoxifeno (Nolvadex™); raloxifeno; 4(5)-imidazoles inhibidores de la aromatasas; 4-hidroxitamoxifeno; trioxifeno; keoxifeno; LY 117018; onapristona; toremifeno (Fareston®); flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, goserelina; clorambucil; gemcitabina (Gemzar®); 6- 15 tioguanina; mercaptopurina; complejos de coordinación de platino como cisplatino, oxaliplatino y carboplatino; vinblastina etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; Navelbine® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; ibandronato; irinotecán (e. g., CPT-11); inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides como el ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina (por ejemplo, Xeloda®); y sales 20 farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Otros ejemplos no limitantes de agentes anticancerígenos incluyen trastuzumab (Herceptin®), bevacizumab (Avastin®), cetuximab (Erbix®), rituximab (Rituxan®), Taxol®, Arimidex®, ABVD, avicina, abagovomab acridina carboxamida, adecatumumab, 17-N-alilamino-17-demetoxi-geldanamicina, alfaradina, alvocidib, 3-aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona, 25 amonafida, antracenediona, inmunotoxinas anti-CD22, antineoplásicos (por ejemplo g., agentes antineoplásicos inespecíficos del ciclo celular y otros antineoplásicos descritos en el presente documento), hierbas antitumorígenicas, apaziquona, atiprimod, azatioprina, belotecán, bendamustina, BIBW 2992, biricodar, brostallicina, briostatina, butionina sulfoximina, CBV (quimioterapia), caliculina, ácido dicloroacético, discodermolida, elsamitrucin, enocitabina, 30 eribulina, exatecan, exisulind, ferruginol, forodesina, fosfestrol, régimen de quimioterapia ICE, IT-101, imexon, imiquimod, indolocarbazol, irofulven, laniquidar, larotaxel, lenalidomida, lucantona, lurtotecan, mafosfamida, mitozolomida, nafoxidina, nedaplatin, olaparib, ortataxel, PAC-1, pawpaw, pixantrone, inhibidores del proteasoma, rebeccamycin, resiquimod, rubitecan, SN-38, salinosporamida A, sapacitabina, Stanford V, swainsonina, talaporfina, tariquidar, tegafur-uracilo, 35 temodar, tesetaxel, tetranitrato de triplatino, tris(2-cloroetil)amina, troxacitabina, uramustina, vadimezán, vinflunina, ZD6126 y zosuquidar.

Otros ejemplos no limitantes de agentes anticancerígenos incluyen productos naturales como alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina y vinorelbina), epidipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido y tenipósido), antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (actinomicina D), daunorubicina e idarubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina),  
5 mitomicina, enzimas (por ejemplo, L–asparaginasa, que metaboliza sistémicamente la L–asparagina y priva a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina), agentes antiplaquetarios, agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos como las mostazas nitrogenadas (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán y clorambucil), etileniminas y metilmelaminas (por ejemplo, hexaametilmelaamina y tiotepa), inhibidores de CDK  
10 (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6 como abemaciclib, ribociclib, palbociclib; seliciclib, UCN–01, P1446A–05, PD–0332991, dinaciclib, P27–00, AT–7519, RGB286638 y SCH727965), alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina (BCNU) y análogos, y estreptozocina), trazenes–dacarbazina (DTIC), antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos como los análogos del ácido fólico, análogos de la pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxuridina  
15 y citarabina), análogos de la purina e inhibidores relacionados (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2–clorodesoxiadenosina), inhibidores de la aromatasas (por ejemplo, anastrozol, exemestano y letrozol) y complejos de coordinación de platino (por ejemplo cisplatino y carboplatino), procarbazona, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida, inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC) (por ejemplo, tricotostatina, butirato sódico, apicidán, ácido hidroámico de  
20 anilida suberoil, vorinostat, belinostat, LBH 589, romidepsina, ACY–1215 y panobinostat), inhibidores de mTOR (por ejemplo, vistusertib, temsirolimus, everolimus, ridaforolimus y sirolimus), inhibidores de KSP(Eg5) (por ejemplo, Array 520), agentes de unión al ADN (por ejemplo, Zalypsis®), inhibidores de PI3K como el inhibidor delta de PI3K (por ejemplo, GS–1101 y TGR–1202), inhibidor delta y gamma de PI3K (por ejemplo, CAL–130), copanlisib, alpelisib e idelalisib;  
25 inhibidor de multikinásas (por ejemplo TG02 y sorafenib), hormonas (por ejemplo estrógenos) y agonistas hormonales como agonistas de la hormona liberadora de hormona leutinizante (LHRH) (por ejemplo, goserelina, leuprolida y triptorelina), anticuerpos neutralizadores de BAFF (por ejemplo, LY2127399), inhibidores de IKK, inhibidores de p38MAPK, antiIL–6 (por ejemplo, CNT0328), inhibidores de la telomerasa (por ejemplo, GRN 163L), inhibidores de la aurora quinasa  
30 (por ejemplo, MLN8237), anticuerpos monoclonales de la superficie celular (por ejemplo anti–CD38 (HUMAX–CD38), anti–CS1 (por ejemplo elotuzumab), inhibidores de HSP90 (por ejemplo 17 AAG y KOS 953), inhibidores de PI3K / Akt (por ejemplo, perifosina), inhibidores de Akt (por ejemplo GSK–2141795), inhibidores de PKC (por ejemplo enzastaurina), FTI (por ejemplo Zarnestra™), anti–CD138 (por ejemplo BT062), inhibidores de quinásas específicos de Torc1/2 (por ejemplo,  
35 INK128), agentes dirigidos al RE/UPR (por ejemplo MKC–3946), inhibidores de cFMS (por ejemplo ARRY–382), inhibidores de JAK1/2 (por ejemplo CYT387), inhibidores de PARP (por ejemplo

olaparib y veliparib (ABT-888)) y antagonistas de BCL-2.

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

- 5 En algunas modalidades, el agente anticanceroso es un inhibidor de HER2. Los inhibidores de HER2 son conocidos en la técnica. Ejemplos no limitantes de inhibidores de HER2 incluyen anticuerpos monoclonales como trastuzumab (Herceptin®) y pertuzumab (Perjeta®); inhibidores de la tirosina quinasa de molécula pequeña como gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), pilitinib, CP-654577, CP-724714, canertinib (CI 1033), HKI-272, lapatinib (GW-572016; Tykerb®), PKI-  
10 166, AEE788, BMS-599626, HKI-357, BIBW 2992, ARRY-334543 y JNJ-26483327.

- En algunas modalidades, un agente anticanceroso es un inhibidor de ALK. Los inhibidores de ALK son conocidos en la técnica. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de ALK incluyen ceritinib, TAE-684 (NVP-TAE694), PF02341066 (crizotinib o 1066), alectinib; brigatinib; entrectinib; ensartinib (X-396); lorlatinib; ASP3026; CEP-37440; 4SC-203; TL-398; PLB1003; TSR-011; CT-  
15 707; TPX-0005, y AP26113. En los ejemplos 3-39 del documento WO05016894 se describen ejemplos adicionales de inhibidores de la cinasa ALK.

- En algunas modalidades, un agente anticanceroso es un inhibidor de un miembro corriente abajo de un Receptor Tirosina Quinasa (RTK)/Receptor de Factor de Crecimiento (por ejemplo, un inhibidor de SHP2 (por ejemplo, SHP099, TNO155, RMC-4550, RMC-4630, JAB-3068, JAB-  
20 3312, RLY-1971, ERAS-601, SH3809, PF-07284892, o BBP-398), o una sal, un solvato, un isómero (por ejemplo, estereoisómero), un profármaco o un tautómero farmacéuticamente aceptables de estos), un inhibidor de SOS1 (por ejemplo, BI-1701963, BI-3406, SDR5, BAY-293 o RMC-5845, o una sal, un solvato, un isómero (por ejemplo, estereoisómero), un profármaco o un tautómero farmacéuticamente aceptables de estos), un inhibidor de Raf, un inhibidor de MEK, un  
25 inhibidor de ERK, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de PTEN, un inhibidor de AKT o un inhibidor de mTOR (por ejemplo, un inhibidor de mTORC<sub>1</sub> o un inhibidor de mTORC<sub>2</sub>). En algunas modalidades, el agente anticanceroso es JAB-3312.

- En algunas modalidades, un agente contra el cáncer es un inhibidor de SOS1. Los inhibidores de SOS1 son conocidos en la técnica. En algunas modalidades, el inhibidor de SOS1 se seleccionó  
30 de aquellos descritos en WO 2022146698, WO 2022081912, WO 2022058344, WO 2022026465, WO 2022017519, WO 2021173524, WO 2021130731, WO 2021127429, WO 2021092115, WO 2021105960, WO 2021074227, WO 2020180768, WO 2020180770, WO 2020173935, WO 2020146470, WO 2019201848, WO 2019122129, WO 2018172250 y WO 2018115380, o una sal, un solvato, un isómero (por ejemplo, estereoisómero), un profármaco o un tautómero  
35 farmacéuticamente aceptables de estos. En algunas modalidades, se utiliza un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor de SOS1 para el tratamiento de un cáncer de

K-Ras G13C.

En algunas modalidades, un agente anticanceroso es un inhibidor adicional de Ras o una vacuna de Ras, u otra modalidad terapéutica diseñada para disminuir directa o indirectamente la actividad oncogénica de Ras. Dichos agentes son conocidos en la técnica. En algunas modalidades, un agente anticanceroso es un inhibidor de Ras adicional. En algunas modalidades, el inhibidor de Ras se dirige a Ras en su estado activo, o unido a GTP. En algunas modalidades, el inhibidor de Ras se dirige a Ras en su estado inactivo, o unido a GDP. En algunas modalidades, el inhibidor de Ras es, por ejemplo, un inhibidor de K-Ras G12C, como AMG 510, MRTX1257, MRTX849, JNJ-74699157, LY3499446 o ARS-1620, ARS-853, BPI-421286, LY3537982, JDQ443, JAB-21822, JAB-21000, IBI351, ERAS-3490, RMC-6291, o GDC-6036. En algunas modalidades, el inhibidor de Ras es un inhibidor de K-Ras G12D, como MRTX1133 o JAB-22000. En algunas modalidades, el inhibidor de Ras es un inhibidor de K-Ras G12V, como JAB-23000. En algunas modalidades, el inhibidor de Ras es RMC-6236. En algunas modalidades, el inhibidor de la Ras se selecciona de un inhibidor de Ras(ON) (es decir, Ras en su estado unido a GTP) descrito en los siguientes, incorporados a la presente mediante esta referencia en su totalidad, o una sal, un solvato, un isómero (por ejemplo, estereoisómero), un profármaco o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este: WO 2021091982, WO 2021091967, WO 2021091956 y WO 2020132597. Otros ejemplos de inhibidores de Ras son conocidos en la técnica, tal como en los siguientes, incorporados aquí por referencia en su totalidad: WO 2022271658, WO 2022269508, WO 2022266167, WO 2022266069, WO 2022266015, WO 2022265974, WO 2022261154, WO 2022261154, WO 2022251576, WO 2022251296, WO 2022237815, WO 2022232332, WO 2022232331, WO 2022232320, WO 2022232318, WO 202223037, WO 2022221739, WO 2022221528, WO 2022221386, WO 2022216762, WO 2022192794, WO 2022192790, WO 2022188729, WO 2022187411, WO 2022184178, WO 2022173870, WO 2022173678, WO 2022135346, WO 2022133731, WO 2022133038, WO 2022133345, WO 2022132200, WO 2022119748, WO 2022109485, WO 2022109487, WO 2022066805, WO 2022002102, WO 2022002018, WO 2021259331, WO 2021257828, WO 2021252339, WO 2021248095, WO 2021248090, WO 2021248083, WO 2021248082, WO 2021248079, WO 2021248055, WO 2021245051, WO 2021244603, WO 2021239058, WO 2021231526, WO 2021228161, WO 2021219090, WO 2021219090, WO 2021219072, WO 2021218939, WO 2021217019, WO 2021216770, WO 2021215545, WO 2021215544, WO 2021211864, WO 2021190467, WO 2021185233, WO 2021180181, WO 2021175199, WO 2021173923, WO 2021169990, WO 2021169963, WO 2021168193, WO 2021158071, WO 2021155716, WO 2021152149, WO 2021150613, WO 2021147967, WO 2021147965, WO 2021143693, WO 2021142252, WO 2021141628, WO 2021139748, WO 2021139678, WO 2021129824, WO 2021129820, WO 2021127404, WO 2021126816, WO 2021126799, WO 2021124222, WO 2021121371, WO

2021121367, WO 2021121330, WO 2020050890, WO 2020047192, WO 2020035031, WO 2020028706, WO 2019241157, WO 2019232419, WO 2019217691, WO 2019217307, WO 2019215203, WO 2019213526, WO 2019213516, WO 2019155399, WO 2019150305, WO 2019110751, WO 2019099524, WO 2019051291, WO 2018218070, WO 2018217651, WO 5 2018218071, WO 2018218069, WO 2018206539, WO 2018143315, WO 2018140600, WO 2018140599, WO 2018140598, WO 2018140514, WO 2018140513, WO 2018140512, WO 2018119183, WO 2018112420, WO 2018068017, WO 2018064510, WO 2017201161, WO 2017172979, WO 2017100546, WO 2017087528, WO 2017058807, WO 2017058805, WO 2017058728, WO 2017058902, WO 2017058792, WO 2017058768, WO 2017058915, WO 10 2017015562, WO 2016168540, WO 2016164675, WO 2016049568, WO 2016049524, WO 2015054572, WO 2014152588, WO 2014143659 y WO 2013155223.

En algunas modalidades, un agente terapéutico que puede combinarse con un compuesto de la presente invención es un inhibidor de la vía de la MAP quinasa (MAPK) (o “inhibidor de MAPK”). Dichos agentes son conocidos en la técnica. Los inhibidores de MAPK incluyen, pero no se limitan a, uno o más inhibidores de MAPK descritos en Cancers (Basel) 2015 Sep; 7(3): 1758–1784. Por 15 ejemplo, el inhibidor de MAPK puede seleccionarse entre uno o más de trametinib, binimetinib, selumetinib, cobimetinib, LErfaAON (NeoPharm), ISIS 5132; vemurafenib, pimasertib, TAK733, RO<sub>4</sub>987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH<sub>51</sub>26766; MAP855; AZD6244; refametinib (RDEA 119/BAY 86-9766); GDC-0973/XL581; AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704); R<sub>05</sub>126766 20 (Roche, descrito en PLoS One, 2014 Nov 25; 9(11)); y GSK1120212 (o JTP-74057, descrito en Clin Cancer Res, 2011 Mar 1; 17(5):989–1000). El inhibidor de MAPK puede ser PLX8394, LXH254, GDC-5573 o LY3009120.

En algunas modalidades, un agente anticanceroso es un perturbador o inhibidor de las vías de señalización RAS-RAF-ERK o PI3K-AKT-TOR o PI3K-AKT. Dichos agentes son conocidos en la 25 técnica. El inhibidor de PI3K/AKT puede incluir, pero no se limita a, uno o más inhibidores de PI3K/AKT descritos en Cancers (Basel) 2015 Sep; 7(3): 1758–1784. Por ejemplo, el inhibidor de PI3K/AKT puede seleccionarse entre uno o más de NVP-BEZ235; BGT226; XL765/SAR245409; SF1126; GDC-0980; PI-103; PF-04691502; PKI-587; GSK2126458.

En algunas modalidades, un agente anticanceroso es un antagonista de PD-1 o PD-L1. Dichos 30 agentes son conocidos en la técnica.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales incluyen inhibidores de ALK, inhibidores de HER2, inhibidores de EGFR, inhibidores de IGF-1R, inhibidores de MEK, inhibidores de PI3K, inhibidores de AKT, inhibidores de TOR, inhibidores de MCL-1, inhibidores de BCL-2, inhibidores de SHP2, inhibidores del proteasoma y terapias inmunológicas. En algunas 35 modalidades, los agentes terapéuticos adicionales incluyen inhibidores de FGFR, inhibidores de PARP, inhibidores de BET, inhibidores de PRMT5i, inhibidores de MAT2A, inhibidores de VEGF e

inhibidores de HDAC. En algunas modalidades, un agente terapéutico puede ser un inhibidor pan-RTK, como afatinib.

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

- 5 Los inhibidores del EGFR son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, antagonistas de moléculas pequeñas, inhibidores de anticuerpos o nucleótidos antisentido específicos o siARN. Entre los inhibidores de anticuerpos del EGFR útiles se encuentran cetuximab (Erbix®), panitumumab (Vectibix®), zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab. Otros inhibidores del EGFR basados en anticuerpos incluyen cualquier anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-EGFR que pueda bloquear parcial o completamente la activación del EGFR por su  
10 ligando natural. Ejemplos no limitantes de inhibidores del EGFR basados en anticuerpos incluyen los descritos en Modjtahedi et al., Br. J. Cancer 1993, 67:247-253; Teramoto et al., Cancer 1996, 77:639-645; Goldstein et al., Clin. Cancer Res, 1995, 1:1311-1318; Huang et al., 1999, Cancer Res, 15:59(8):1935-40; y Yang et al., Cancer Res, 1999, 59:1236-1243. El inhibidor del EGFR  
15 puede ser el anticuerpo monoclonal Mab E7,6.3 (Yang, 1999 supra), o Mab C<sub>2</sub>25 (n.º de acceso de ATCC HB-8508), o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que tenga la especificidad de unión de estos.

- Los antagonistas de moléculas pequeñas del EGFR incluyen el gefitinib (Iressa®), el erlotinib (Tarceva®) y el lapatinib (TykerB®). Véase, por ejemplo, Yan et al., Pharmacogenetics and  
20 Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development, BioTechniques 2005, 39(4):565-8; y Paez et al., EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy, Science 2004, 304(5676):1497-500. En algunas modalidades, el inhibidor del EGFR es osimertinib (Tagrisso®). Otros ejemplos no limitantes de inhibidores del EGFR de molécula pequeña incluyen cualquiera de los inhibidores del EGFR descritos en las siguientes  
25 publicaciones de patentes, y todas las sales farmacéuticamente aceptables de dichos inhibidores del EGFR: EP 0520722; EP 0566226; WO<sub>9</sub>6/33980; patente estadounidense n.º 5,747,498; WO<sub>9</sub>6/30347; EP 0787772; WO<sub>9</sub>7/30034; WO<sub>9</sub>7/30044; WO<sub>9</sub>7/38994; WO<sub>9</sub>7/49688; EP 837063; WO<sub>9</sub>8/02434; WO<sub>9</sub>7/38983; WO<sub>9</sub>5/19774; WO<sub>9</sub>5/19970; WO<sub>9</sub>7/13771; WO<sub>9</sub>8/02437; WO<sub>9</sub>8/02438; WO<sub>9</sub>7/32881; DE 19629652; WO<sub>9</sub>8/33798; WO<sub>9</sub>7/32880; WO<sub>9</sub>7/32880; EP 682027; WO<sub>9</sub>7/02266;  
30 WO<sub>9</sub>7/27199; WO<sub>9</sub>8/07726; WO<sub>9</sub>7/34895; WO<sub>9</sub>6/31510; WO<sub>9</sub>8/14449; WO<sub>9</sub>8/14450; WO<sub>9</sub>8/14451; WO<sub>9</sub>5/09847; WO<sub>9</sub>7/19065; WO<sub>9</sub>8/17662; patente estadounidense n.º 5,789,427; patente estadounidense n.º 5,650,415; patente estadounidense n.º 5,656,643; WO<sub>9</sub>9/35146; WO<sub>9</sub>9/35132; WO<sub>9</sub>9/07701; y WO<sub>9</sub>2/20642. Otros ejemplos no limitantes de inhibidores de EGFR de molécula pequeña incluyen cualquiera de los inhibidores de EGFR descritos en Traxler et al., Exp. Opin.  
35 Ther. Patents 1998, 8(12):1599-1625. En algunas modalidades, un inhibidor del EGFR es un inhibidor del ERBB. En humanos, la familia ERBB contiene HER1 (EGFR, ERBB1), HER2 (NEU,

ERBB2), HER3 (ERBB3) y HER (ERBB4).

Los inhibidores de MEK son conocidos en la técnica e incluyen, pero sin limitación, pimasertib, selumetinib, cobimetinib (Cotellic®), trametinib (Mekinist®) y binimetinib (Mektovi®). En algunas modalidades, un inhibidor de MEK se dirige a una mutación de MEK que es una mutación de MEK1 de clase I seleccionada entre D67N; P124L; P124S; y L177V. En algunas modalidades, la mutación MEK es una mutación MEK1 de clase II seleccionada entre ΔE51–Q58; ΔF53–Q58; E203K; L177M; C<sub>12</sub>S; F53L; K57E; Q56P; y K57N.

Los inhibidores de la PI3K son conocidos en la técnica e incluyen, pero sin limitación, la wortmannina; los análogos de la 17-hidroxiwortmannina descritos en el documento WO06/044453;

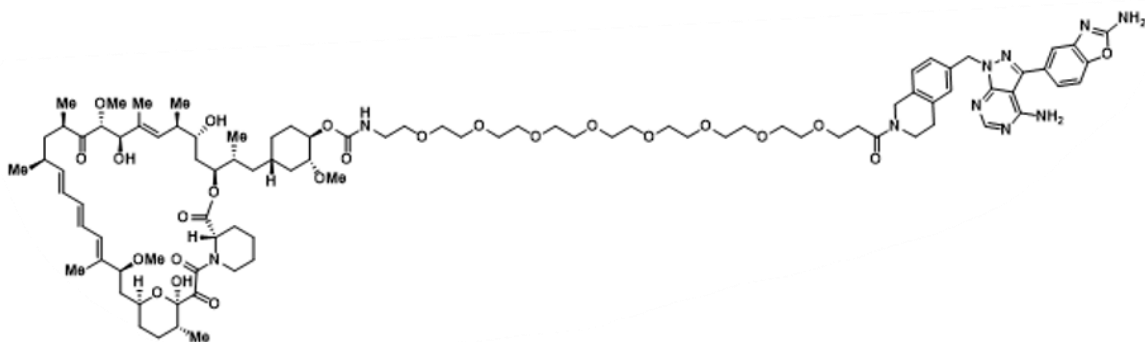
la 4-[2-(1H-Indazol-4-il)-6-[[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (también conocida como pictilisib o GDC-0941 y descrita en los documentos WO09/036082 y WO09/055730); 2-metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-1-il]fenil]propionitrilo (también conocido como BEZ 235 o NVP-BEZ 235, y descrito en WO06/122806); (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidina-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropano-1-ona (descrita en el documento WO08/070740); LY294002 (2-(4-morfolinil)-8-fenil-4H-1-benzopirano-4-ona (disponible en Axon Medchem); clorhidrato de PI 103 (3-[4-(4-morfolinilpirido-[3',2': 4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il] clorhidrato de fenol (disponible en Axon Medchem); PIK 75 (2-metil-5-nitro-2-[(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metileno]-1-metilhidrazida-benzenosulfónico) (disponible en Axon Medchem); PIK 90 (N-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidro-imidazo[l,2-c]quinazolin-5-il)-nicotinamida (disponible en Axon Medchem); AS-252424 (5-[l-[5-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-furan-2-il]-met-(Z)-ilideno]-tiazolidina-2,4-diona (disponible en Axon Medchem); TGX-221 (7-metil-2-(4-morfolinil)-9-[1-(fenilamino)etil]-4H-pirido-[1,2-a]piriridina-4-ona (disponible en Axon Medchem); XL-765; y XL-147. Otros inhibidores de la PI3K son la demetoxiviridina, la perifosina, el CAL101, el PX-866, el BEZ235, el SF1126, el INK1117, el IPI-145, el BKM120, el XL147, el XL765, el Palomid 529, el GSK1059615, el ZSTK474, el PWT33597, el IC<sub>8</sub>7114, el TGI 00-115, el CAL263, el PI-103, el GNE-477, el CUDC-907 y el AEZS-136.

Los inhibidores de AKT son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, Akt-1-1 (inhibe Aktl) (Barnett et al., Biochem. J,2005, 385(Pt,2): 399-408); Akt-1-1,2 (inhibe Aktl y 2) (Barnett et al., Biochem. J,2005, 385(Pt,2): 399-408); API-59CJ-Ome (por ejemplo Jin et al., Br. J. Cancer 2004, 91:1808-12); compuestos de 1-H-imidazo[4,5-c]piridinilo (por ejemplo WO 05/011700); indol-3-carbinol y sus derivados (por ejemplo la patente estadounidense n.º 6,656,963; Sarkar y Li J Nutr,2004, 134(12 Suppl):3493S-3498S); perifosina (por ejemplo, interfiere en la localización de Akt en la membrana; Dasmahapatra et al. Clin. Cancer Res,2004, 10(15):5242-52); análogos lipídicos del éter de fosfatidilinositol (por ejemplo, Gills y Dennis Expert. Opin. Investig. Drugs 2004, 13:787-97); y triciribina (TCN o API-2 o identificador NCI: NSC

154020; Yang et al., Cancer Res, 2004, 64:4394–9).

Los inhibidores de mTOR son conocidos en la técnica e incluyen, pero sin limitación, los inhibidores de mTORC<sub>1</sub>/mTORC<sub>2</sub> competitivos por ATP, por ejemplo PI-103, PP242, PP30; Torin 1; potenciadores de FKBP12; derivados de 4H-1-benzopiran-4-ona; y rapamicina (también conocida como sirolimus) y sus derivados, incluyendo: temsirolimus (Torisel®); everolimus (Afinitor®; WO94/09010); ridaforolimus (también conocido como deforolimus o AP23573); rapalogs, por ejemplo, como los descritos en los documentos WO98/02441 y WO01/14387, por ejemplo AP23464 y AP23841; 40-(2-hidroxietil)rapamicina; 40-[3-hidroxi(hidroximetil)metilpropanoato]-rapamicina (también conocido como CC<sub>1</sub>779); 40-epi-(tetrazolyt)-rapamicina (también llamado ABT578); 32-deoxorapamicina; 16-pentiloxi-32(S)-dihidrorapamicina; derivados divulgados en WO05/005434; derivados divulgados en U. S. Patent Nos, 5,258,389, 5,118,677, 5,118,678, 5,100,883, 5,151,413, 5,120,842, y 5,256,790, y en WO94/090101, WO92/05179, WO93/111130, WO94/02136, WO94/02485, WO95/14023, WO94/02136, WO95/16691, WO96/41807, WO96/41807, y WO2018204416; y derivados de rapamicina que contienen fósforo (por ejemplo g., WO05/016252).

En algunas modalidades, el inhibidor de mTOR es un inhibidor bistérico (véase, por ejemplo, WO2018204416, WO2019212990 y WO2019212991), como RMC-5552, que tiene la estructura



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

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



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

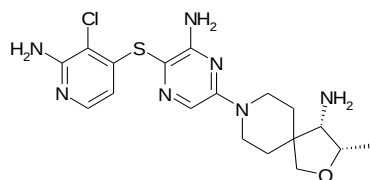
SHP2 participa en la señalización a través de las vías RAS-Proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), JAK-STAT o fosfoinositol 3-cinasa-AKT. Se han identificado mutaciones en el gen PTPN11 y, posteriormente, en SHP2 en varias enfermedades del desarrollo humano, como el síndrome de Noonan y el síndrome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

Ejemplos no limitantes de tales inhibidores de la SHP2 que se conocen en la técnica, incluyen: Chen et al. *Mol Pharmacol*, 2006, 70, 562; Sarver et al., *J. Med. Chem.* 2017, 62, 1793; Xie et al., *J. Med. Chem.* 2017, 60, 113734; e Igbe et al., *Oncotarget*, 2017, 8, 113734; y las solicitudes PCT:

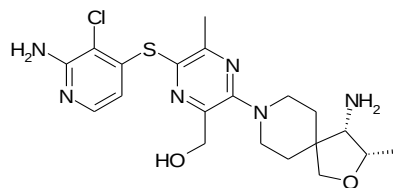
WO 2022235822, WO 20222084008, WO 2022135568, WO 2021176072, WO 2021171261, WO 2021149817, WO 2021148010, WO 2021147879, WO 2021143823, WO 2021143701, WO 2021143680, WO 2021121397, WO 2021119525, WO 2021115286, WO 2021110796, WO 2021088945, WO 2021073439, WO 2021061706, WO 2021061515, WO 2021043077, WO 2021033153, WO 2021028362, WO 2021033153, WO 2021028362, WO 2021018287, WO 2020259679, WO 2020249079, WO 2020210384, WO 2020201991, WO 2020181283, WO 2020177653, WO 2020165734, WO 2020165733, WO 2020165732, WO 2020156243, WO

2020156242, WO 2020108590, WO 2020104635, WO 2020094104, WO 2020094018, WO 2020081848, WO 2020073949, WO 2020073945, WO 2020072656, WO 2020065453, WO 2020065452, WO 2020063760, WO 2020061103, WO 2020061101, WO 2020033828, WO 2020033286, WO 2020022323, WO 2019233810, WO 2019213318, WO 2019183367, WO 2019183364, WO 2019182960, WO 2019167000, WO 2019165073, WO 2019158019, WO 2019152454, WO 2019051469, WO 2019051084, WO 2018218133, WO 2018172984, WO 2018160731, WO 2018136265, WO 2018136264, WO 2018130928, WO 2018129402, WO 2018081091, WO 2018057884, WO 2018013597, WO 2017216706, WO 2017211303, WO 2017210134, WO 2017156397, WO 2017100279, WO 2017079723, WO 2017078499, WO 2016203406, WO 2016203405, WO 2016203404, WO 2016196591, WO 2016191328, WO 2015107495, WO 2015107494, WO 2015107493, WO 2014176488, WO 2014113584, US 20210085677, US 10858359, US 10934302, US 10954243, US 10988466, US 11001561, US 11033547, US 11034705 o US 11044675, o una sal, un solvato, un isómero (por ejemplo, un estereoisómero), un profármaco o un tautómero farmacéuticamente aceptables de estos, cada uno de los cuales se incorpora a la presente mediante esta referencia.

En algunas modalidades, un inhibidor de la SHP2 se une en el sitio activo. En algunas modalidades, un inhibidor de SHP2 es un inhibidor irreversible de tipo mixto. En algunas modalidades, un inhibidor de SHP2 se une a un sitio alostérico, por ejemplo, un inhibidor alostérico no covalente. En algunas modalidades, un inhibidor de SHP2 es un inhibidor covalente de SHP2, como un inhibidor que se dirige al residuo de cisteína (C33) que se encuentra fuera del sitio activo de la fosfatasa. En algunas modalidades, un inhibidor de SHP2 es un inhibidor reversible. En algunas modalidades, un inhibidor de la SHP2 es un inhibidor irreversible. En algunas modalidades, el inhibidor de SHP2 es SHP099. En algunas modalidades, el inhibidor de SHP2 es TNO155 que tiene la estructura:

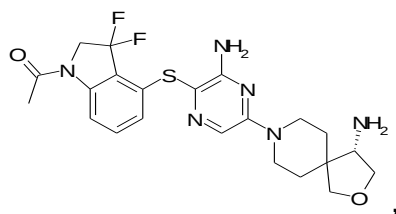


, o una sal, un solvato, un isómero (por ejemplo, un estereoisómero), un profármaco o un tautómero farmacéuticamente aceptables de estos. En algunas modalidades, el inhibidor de SHP2 es RMC-4550 que tiene la estructura:

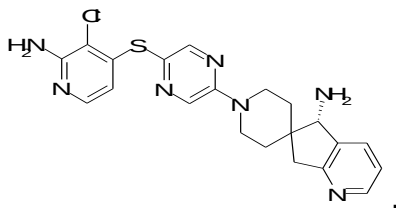


, o una sal, un solvato, un isómero (por ejemplo, estereoisómero), un profármaco o un tautómero farmacéuticamente aceptables de estos. En algunas modalidades,

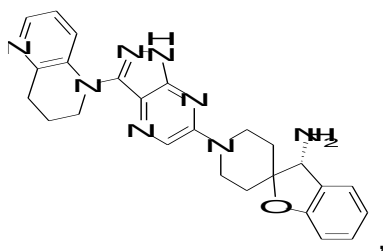
el inhibidor de SHP2 es RMC-4630. En algunas modalidades, el inhibidor de SHP2 es JAB-3068 que tiene la estructura



o una sal, un solvato, un isómero (por ejemplo, estereoisómero), un profármaco o un tautómero farmacéuticamente aceptables de estos. En algunas modalidades, el inhibidor de SHP2 es JAB-3312. En algunas modalidades, el inhibidor de SHP2 es el siguiente compuesto,



o una sal, un solvato, un isómero (por ejemplo, estereoisómero), un profármaco o un tautómero farmacéuticamente aceptables de estos. En algunas modalidades, el inhibidor de SHP2 es RLY-1971, que tiene la estructura



o una sal, un solvato, un isómero (por ejemplo, estereoisómero), un profármaco o un tautómero farmacéuticamente aceptables de estos. En algunas modalidades, el inhibidor de SHP2 es ERAS-601. En algunas modalidades, el inhibidor de SHP2 es BBP-398.

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

con un inhibidor de PD-L1 y un inhibidor de SHP2. En algunas modalidades, un inhibidor de Ras de la presente invención se utiliza en combinación con un inhibidor de MEK y un inhibidor de SHP2. En algunas modalidades, un inhibidor de la Ras de la presente invención se usa en combinación con un inhibidor de SHP2 y un inhibidor de la Ras que inhibe múltiples isoformas y/o

5 mutantes de Ras (por ejemplo, RMC-6236). En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón y el tratamiento comprende la administración de un inhibidor de la Ras de la presente invención en combinación con un segundo o un tercer agente terapéutico, tal como un inhibidor de SHP2 y un inhibidor de la Ras que inhibe múltiples isoformas y/o mutantes de Ras. En algunas modalidades, el cáncer es colorrectal y el tratamiento comprende la administración de un inhibidor

10 de Ras de la presente invención en combinación con un segundo o tercer agente terapéutico, tal como un inhibidor de SHP2 y un inhibidor de la Ras que inhibe múltiples isoformas y/o mutantes de Ras. En algunas modalidades, un inhibidor de la Ras de la presente invención se usa en combinación con una inmunoterapia, opcionalmente en combinación con un agente quimioterapéutico.

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

Las terapias inmunológicas incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos monoclonales, imidas inmunomoduladoras (IMiDs), agonistas GITR, células T genéticamente modificadas (por ejemplo, células CAR-T), anticuerpos biespecíficos (por ejemplo, BiTEs), y agentes anti-PD-1, anti-PD-

20 L1, anti-CTLA4, anti-LAG1, y anti-OX40). En la técnica se conocen otras inmunoterapias.

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

Los anticuerpos anti-PD-1 ejemplares y los métodos para su uso se describen en Goldberg et al.,

25 Blood 2007, 110(1):186-192; Thompson et al., Clin. Cancer Res, 2007, 13(6):1757-1761; y WO06/121168 A1), así como se describen en otras partes del presente documento.

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

30 Los inhibidores de BET son conocidos en la técnica, tales como romidepsina, panobinostat y belinostat. Ver, por ejemplo, British J. Cancer 124:1478 (2021).

Los inhibidores de PRMT5i son conocidos en la técnica, tales como PF-0693999, PJ-68 y MRTX1719. Ver, por ejemplo, Biomed. Pharmacotherapy 144:112252 (2021).

Los inhibidores de MAT2A son conocidos en la técnica, tales como AG-270 e IDE397. Ver, por

35 ejemplo, Exp Opin Ther Patents (2022) DOI: 10.1080/13543776.2022.2119127.

Los agonistas del GITR incluyen, pero no se limitan a, proteínas de fusión del GITR y anticuerpos

anti-GITR (por ejemplo, anticuerpos bivalentes anti-GITR), como una proteína de fusión del GITR descrita en la patente estadounidense n.º 6,111,090, la patente estadounidense n.º 8,586,023, WO2010/003118 y WO2011/090754; o un anticuerpo anti-GITR descrito, por ejemplo, en la patente n.º 7,025,962, EP 1947183, la patente estadounidense n.º 7,812,135, la patente estadounidense n.º 8,388,967, la patente estadounidense n.º 8,591,886, la patente estadounidense n.º 7,618,632, EP 1866339, y WO2011/028683, WO2013/039954, WO05/007190, WO07/133822, WO05/055808, WO09/40196, WO01/03720, WO09/20758, WO06/083289, WO05/115451 y WO2011/051726.

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

Los agentes antiangiogénicos pueden ser inhibidores de la MMP-2 (metaloproteinasa de la matriz 2), de la MMP-9 (metaloproteinasa de la matriz 9) y de la COX-II (ciclooxygenasa 11). Ejemplos no limitantes de agentes antiangiogénicos incluyen rapamicina, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), sorafenib, sunitinib y bevacizumab. Los ejemplos de inhibidores de la COX-II útiles incluyen alecoxib, valdecoxib y rofecoxib. Los ejemplos de inhibidores de la metaloproteinasa de la matriz útiles se describen en los documentos WO96/33172, WO96/27583, WO98/07697, WO98/03516, WO98/34918, WO98/34915, WO98/33768, WO98/30566, WO99/05719, WO99/52910, WO99/52889, WO99/29667, WO99/007675, EP0606046, EP0780386, EP1786785, EP1181017, EP0818442, EP1004578, y US20090012085, y U. S. Patent Nos. 5,863,949 y 5,861,510. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca o ninguna actividad inhibidora de MMP-1. Más preferidos son los que inhiben selectivamente la MMP-2 o la MMP-9 en relación con las demás metaloproteinasas de la matriz (es decir, la MMP-1, la MMP-3, la MMP-4, la MMP-5, la MMP-6, la MMP-7, la MMP-8, la MMP-10, la MMP-11, la MMP-12 y la MMP-13). Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP son AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830.

Otros agentes antiangiogénicos ejemplares incluyen agentes inhibidores del KDR (receptor del dominio de la quinasa) (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión de antígenos que se unen específicamente al receptor del dominio de la quinasa), agentes antiVEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión de antígenos que se unen específicamente al VEGF (por ejemplo, bevacizumab), o receptores solubles del VEGF o una región de unión al ligando de estos) como

VEGF-TRAP™, y agentes antireceptores del VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a ellos), inhibidores de VEGF, agentes inhibidores del EGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a ellos) como Vectibix® (panitumumab), erlotinib (Tarceva®), agentes anti-Ang1 y anti-Ang2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a ellos o a sus receptores, por ejemplo, Tie2/Tek), y agentes inhibidores de la cinasa anti-Tie2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a ellos). Otros agentes antiangiogénicos incluyen Campath, IL-8, B-FGF, antagonistas de Tek (US2003/0162712; US6,413,932), agentes anti-TWEAK (por ejemplo, anticuerpos de unión específica o regiones de unión a antígenos, o antagonistas solubles del receptor TWEAK; véase el documento US 6,727,225), dominio de distintegrina ADAM para antagonizar la unión de la integrina a sus ligandos (US 2002/0042368), anticuerpos de unión específica contra el receptor ef o contra la efrina o regiones de unión a antígenos (las patentes estadounidenses n.º 5,981,245; 5,728,813; 5,969,110; 6,596,852; 6,232,447; 6,057,124 y miembros de la familia de patentes de estas), y antagonistas anti-PDGF-BB (por ejemplo anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente), así como anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a los ligandos del PDGF-BB, y agentes inhibidores de la quinasa del PDGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a los mismos). Otros agentes antiangiogénicos son: SD-7784 (Pfizer, EE.UU.); cilengitida (Merck KGaA, Alemania, EPO 0770622); pegaptanib octasódico, (Gilead Sciences, EE.UU.); alfastatina, (BioActa, Reino Unido); M-PGA, (Celgene, EE.UU., US 5712291) ilomastat, (Arriva, EE.UU., US5892112); emaxanib, (Pfizer, EE.UU., US 5792783); vatalanib, (Novartis, Suiza); 2-metoxiestradiol (EntreMed, EE.UU.); TLC ELL-12 (Elan, Irlanda); acetato de anecortave (Alcon, EE.UU.); alfa-D148 Mab (Amgen, EE.UU.); CEP-7055 (Cephalon, EE.UU.); anti-Vn Mab (Crucell, Países Bajos), DACantiangiogenic (ConjuChem, Canadá); Angiocidin (InKine Pharmaceutical, EE.UU.); KM-2550 (Kyowa Hakko, Japón); SU-0879 (Pfizer, EE.UU.); CGP-79787 (Novartis, Suiza, EP 0970070); tecnología ARGENT (Ariad, EE.UU.); YIGSR-Stealth (Johnson & Johnson, EE.UU.); fragmento de fibrinógeno-E (BioActa, Reino Unido); inhibidor angiogénico (Trigen, Reino Unido); TBC-1635 (Encysive Pharmaceuticals, EE.UU.); SC-236 (Pfizer, EE.UU.); ABT-567 (Abbott, EE.UU.); Metastatina (EntreMed, EE.UU.); maspin (Sosei, Japón); 2-metoxiestradiol (Oncology Sciences Corporation, EE.UU.); ER-68203-00 (IV AX, EE.UU.); BeneFin (Lane Labs, EE.UU.); Tz-93 (Tsumura, Japón); TAN-1120 (Takeda, Japón); FR-111142 (Fujisawa, Japón, JP 02233610); factor plaquetario 4 (RepliGen, EE.UU., EP 407122); antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (Boreau, Dinamarca); bevacizumab (pINN) (Genentech, EE.UU.); inhibidores angiogénicos (SUGEN, EE.UU.); XL 784 (Exelixis, EE.UU.); XL 647 (Exelixis, EE.UU.); MAb, integrina alfa5beta3, segunda generación (Applied Molecular Evolution, EE.UU. y MedImmune,

EE.UU.); clorhidrato de enzastaurina (Lilly, EE.UU.); CEP 7055 (Cephalon, EE.UU. y Sanofi-Synthelabo, Francia); BC 1 (Instituto de Investigación del Cáncer de Génova, Italia); rBPI 21 y antiangiogénico derivado de BPI (XOMA, EE.UU.); PI 88 (Progen, Australia); cilengitide (Merck KGaA, Alemania; Universidad Técnica de Múnich, Alemania, Scripps Clinic and Research Foundation, EE.UU.); AVE 8062 (Ajinomoto, Japón); AS 1404 (Cancer Research Laboratory, Nueva Zelanda); SG 292, (Telios, EE.UU.); Endostatina (Boston Childrens Hospital, EE.UU.); ATN 161 (Attenuon, EE.UU.); 2-metoxiestradiol (Boston Childrens Hospital, EE.UU.); ZD 6474, (AstraZeneca, Reino Unido); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, Reino Unido); PPI 2458, (Praecis, EE.UU.); AZD 9935, (AstraZeneca, Reino Unido); AZD 2171, (AstraZeneca, Reino Unido); vatalanib (pINN), (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania); inhibidores de la vía del factor tisular, (EntreMed, EE.UU.); pegaptanib (Pinn), (Gilead Sciences, EE.UU.); xantorizol, (Universidad de Yonsei, Corea del Sur); vacuna, basada en el gen, VEGF-2, (Scripps Clinic and Research Foundation, EE.UU.); SPV5,2, (Supratek, Canadá); SDX 103, (Universidad de California en San Diego, EE.UU.); PX 478, (ProIX, EE.UU.); METASTATIN, (EntreMed, EE.UU.); troponina I, (Universidad de Harvard, EE.UU.); SU 6668, (SUGEN, EE.UU.); OXI 4503, (OXIGENE, EE.UU.); o-guanidinas, (Dimensional Pharmaceuticals, EE.UU.); motuporamina C, (British Columbia University, Canadá); CDP 791, (Celltech Group, Reino Unido); atiprimod (pINN), (GlaxoSmithKline, Reino Unido); E 7820, (Eisai, Japón); CYC 381, (Universidad de Harvard, EE.UU.); AE 941, (Aeterna, Canadá); vacuna, angiogénica, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor del activador del plasminógeno de la uroquinasa, (Dendreon, EE.UU.); oglufanida (pINN), (Melmotte, EE.UU.); inhibidores de la HIF-1alfa, (Xenova, Reino Unido); CEP 5214, (Cephalon, EE.UU.); BAY RES 2622, (Bayer, Alemania); Angiocidin, (InKine, EE.UU.); A6, (Angstrom, EE.UU.); KR 31372, (Korea Research Institute of Chemical Technology, Corea del Sur); GW 2286, (GlaxoSmithKline, Reino Unido); EHT 0101, (ExonHit, Francia); CP 868596, (Pfizer, EE.UU.); CP 564959, (OSI, EE.UU.); CP 547632, (Pfizer, EE.UU.); 786034, (GlaxoSmithKline, Reino Unido); KRN 633, (Kirin Brewery, Japón); sistema de administración de medicamentos, intraocular, 2-metoxiestradiol; anginex (Universidad de Maastricht, Países Bajos, y Universidad de Minnesota, EE.UU.); ABT 510 (Abbott, EE.UU.); AAL 993 (Novartis, Suiza); VEGI (ProteomTech, EE.UU.); inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa; SU 11248 (Pfizer, EE.UU. y SUGEN EE.UU.); ABT 518, (Abbott, EE.UU.); YH16 (Yantai Rongchang, China); S-3APG (Boston Childrens Hospital, EE.UU. y EntreMed, EE.UU.); MAb, KDR (ImClone Systems, EE.UU.); MAb, alfa5 beta (Protein Design, EE.UU.); inhibidor de la quinasa KDR (Celltech Group, Reino Unido, y Johnson & Johnson, EE.UU.); GFB 116 (South Florida University, EE.UU. y Yale University, EE.UU.); CS 706 (Sankyo, Japón); profármaco de combretastatina A4 (Arizona State University, EE.UU.); condroitinasa AC (IBEX, Canadá); BAY RES 2690 (Bayer, Alemania); AGM 1470 (Universidad de Harvard, EE.UU., Takeda, Japón, y TAP, EE.UU.); AG 13925 (Agouron, EE.UU.); Tetratiomolibdato (Universidad de Michigan,

EE.UU.); GCS 100 (Universidad Estatal de Wayne, EE.UU.) CV 247 (Ivy Medical, Reino Unido) CKD 732 (Chong Kun Dang, Corea del Sur); irsogladina, (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577 (Aventis, Francia); WX 360 (Wilex, Alemania); escualamina, (Genaera, EE.UU.); RPI 4610 (Sirna, EE.UU.); inhibidores de la heparanasa (InSight, Israel); KL 3106 (Kolon, Corea del Sur); Honokiol (Emory University, EE.UU.); ZK CDK (Schering AG, Alemania); ZK Angio (Schering AG, Alemania); ZK 229561 (Novartis, Suiza, y Schering AG, Alemania); XMP 300 (XOMA, EE.UU.); VGA 1102 (Taisho, Japón); antagonistas de VE–cadherina–2 (ImClone Systems, EE.UU.); Vasostatina (National Institutes of Health, EE.UU.); Flk–1 (ImClone Systems, EE.UU.); TZ 93 (Tsumura, Japón); TumStatin (Beth Israel Hospital, EE.UU.); FLT 1 soluble truncado (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 1) (Merck & Co, EE.UU.); ligandos Tie–2 (Regeneron, EE.UU.); e inhibidor de trombospondina 1 (Allegheny Health, Education and Research Foundation, EE.UU.).

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

Otro ejemplo de agente terapéutico que puede utilizarse en combinación con los compuestos de la invención es un inhibidor de la autofagia. Los inhibidores de la autofagia son conocidos en la técnica e incluyen, pero sin limitación, la cloroquina, la 3–metiladenina, la hidroxiclороquina (Plaquenil™), la bafilomicina A1, el 5–amino–4–imidazol carboxamida ribósido (AICAR), el ácido okadaico, toxinas de algas supresoras de la autofagia que inhiben las proteínas fosfatasa de tipo 2A o de tipo 1, análogos del AMPc y fármacos que elevan los niveles de AMPc, como la adenosina, el LY204002, el ribosido de N<sub>6</sub>–mercaptopurina y la vinblastina. Además, también puede utilizarse antisentido o ARNsi que inhibe la expresión de proteínas, incluyendo pero no limitándose a la ATG5 (que está implicada en la autofagia). En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales incluyen un inhibidor de la autofagia.

Otro ejemplo de agente terapéutico que puede utilizarse en combinación con los compuestos de la invención es un agente antineoplásico, los cuales son conocidos en la técnica. En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales incluyen un agente antineoplásico. Ejemplos no limitantes de agentes antineoplásicos incluyen acemannan, aclarubicina, aldesleukina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelide, anastrozol, ancer, ancestim, arglabin, trióxido de arsénico, BAM–002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleukina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfato de citarabina, DA 3030 (Dong–A), daclizumab, denileukina, diftotox, deslorelina, dexrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxilfluridina,



doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, diclofenaco HIT, interferón alfa, daunorubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab zogamicina, combinación gimeracil/oteracil/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatina, gonadotropina coriónica humana, alfa fetoproteína fetal humana, ácido ibandróico, idarubicina, (imiquimod, interferón alfa, interferón alfa, natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-NI, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón alfa, natural, interferón beta, interferón beta-la, interferón beta-lb, interferón gamma, natural, interferón gamma-lb, interleucina-1 beta, iobenguano, irinotecán, irsogladina, lanreotida, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, lentinan sulfato, letrozol, interferón alfa leucocitario, leuprorelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN de doble cadena no coincidente, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafarelina, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatin, nilutamide, noscapine, novel erythropoiesis stimulating protein, NSC 631570 octreotide, oprelvekin, osaterone, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidrónico, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, pentosan polisulfato sódico, pentostatina, picibanil, pirarubicina, anticuerpo policlonal antitumoral de conejo, interferón alfa-2a de polietilenglicol, porfimer sódico, raloxifeno, raltitrexed, rasburiembodiment, renio Re 186 etidronato, retinamida RII, rituximab, romurtide, samario (153 Sm) leixidronam, sargramostim, sizofiran, sobuzoxane, sonermin, cloruro de estroncio-89, suramin, tasonermin, tazarotene, tegafur, temoporfin, temozolomide, teniposide, tetrachlorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tirotropina alfa, topotecán, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelina, factor de necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna contra el cáncer de vejiga, vacuna de Maruyama, vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, virulizina, zinostatina stimalamer o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), decitabina, dexamínoglutetimida, diaziquona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastim SD01 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno de gastrina 17, terapia génica HLA-B7 (Vical), factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos, diclorhidrato de histamina, ibritumomab tiuxetan, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleucina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, CA 125 MAb (Biomira), MAb de cáncer (Japan Pharmaceutical Development), MAb de HER-2 y Fc (Medarex), MAb idiopático de 105AD7 (CRC Technology), MAb idiopático de CEA (Trilex), MAb de LYM-1-yodo 131 (Techni clone), MAb de mucina epitelial polimórfica-itrío 90 (Antisoma), marimastat, menogaril, mitumomab, motexafin gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiomicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecan,

satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparfosico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etiopurpurina de estaño, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna contra el melanoma (Universidad de Nueva York), vacuna contra el melanoma (Instituto Sloan Kettering), vacuna oncolisada contra el melanoma (Colegio Médico de Nueva York), vacuna de lisados celulares virales contra el melanoma (Hospital Real de Newcastle), o valspodar.

Otros ejemplos de agentes terapéuticos que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen ipilimumab (Yervoy®); tremelimumab; galiximab; nivolumab, también conocido como BMS-936558 (Opdivo®) pembrolizumab (Keytruda®); avelumab (Bavencio®);

AMP224; BMS-936559; MPDL3280A, también conocido como RG7446; MEDI-570; AMG557; MGA271; IMP321; BMS-663513; PF-05082566; CDX-1127; anti-OX40 (Providence Health Services); huMAbOX40L; atacicept; CP-870893; lucatumumab; dacetuzumab; muromonab-CD3; ipilimumab; MEDI4736 (Imfinzi®); MSB0010718C; AMP 224; adalimumab (Humira®); ado-trastuzumab emtansina (Kadcyla®); aflibercept (Eylea®); alemtuzumab (Campath®); basiliximab (Simulect®); belimumab (Benlysta®); basiliximab (Simulect®); belimumab (Benlysta®); brentuximab vedotin (Adcetris®); canakinumab (Ilaris®); certolizumab pegol (Cimzia®); daclizumab (Zenapax®); daratumumab (Darzalex®); denosumab (Prolia®); eculizumab (Soliris®); efalizumab (Raptiva®); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®); golimumab (Simponi®); ibritumomab tiuxetan (Zevalin®); infliximab (Remicade®); motavizumab (Numax®); natalizumab (Tysabri®); obinutuzumab (Gazyva®); ofatumumab (Arzerra®); omalizumab (Xolair®); palivizumab (Synagis®); pertuzumab (Perjeta®); pertuzumab (Perjeta®); ranibizumab (Lucentis®); raxibacumab (Abthrax®); tocilizumab (Actemra®); tositumomab; tositumomab-i-131; tositumomab y tositumomab-i-131 (Bexxar®); ustekinumab (Stelara®); AMG 102; AMG 386; AMG 479; AMG 655; AMG 706; AMG 745; y AMG 951.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden utilizarse en combinación con los agentes descritos en el presente documento u otros agentes adecuados, dependiendo de la condición que se esté tratando. Por lo tanto, en algunas modalidades los uno o más compuestos de la divulgación serán coadministrados con otras terapias descritas en el presente documento. Cuando se utilizan en la terapia combinada, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse con el segundo agente simultáneamente o por separado. Esta administración en combinación puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, la administración simultánea en formas de dosificación separadas y la administración por separado. Es decir, un compuesto descrito en el presente documento y cualquiera de los agentes descritos en el presente documento pueden formularse juntos en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente. Alternativamente, un compuesto de la invención y cualquiera de las terapias descritas en el presente documento pueden administrarse

simultáneamente, estando ambos agentes presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, se puede administrar un compuesto de la presente divulgación y seguirlo con cualquiera de las terapias descritas en el presente documento, o viceversa. En algunas modalidades del protocolo de administración por separado, un compuesto de la invención y cualquiera de las terapias descritas en el presente documento se administran con unos minutos de diferencia, o con unas horas de diferencia, o con unos días de diferencia.

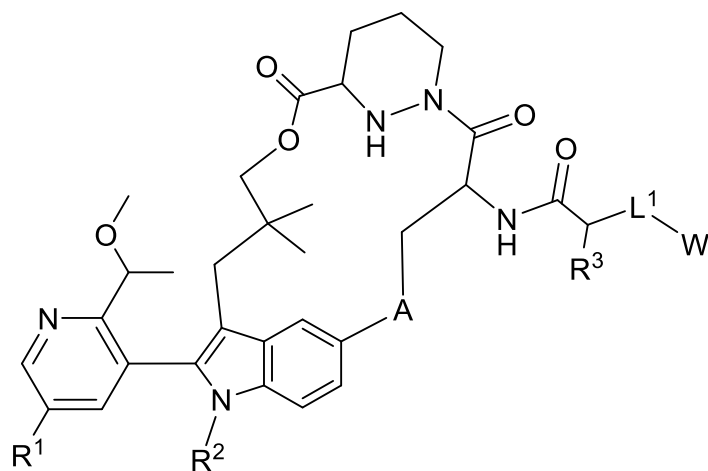
En algunas modalidades de cualquiera de los métodos aquí descritos, la primera terapia (por ejemplo, un compuesto de la invención) y una o más terapias adicionales se administran simultánea o secuencialmente, en cualquier orden. El primer agente terapéutico puede administrarse inmediatamente, hasta 1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

La invención también presenta kits que incluyen (a) una composición farmacéutica que incluye un agente (por ejemplo, un compuesto de la invención) descrito en el presente documento, y (b) un prospecto con instrucciones para realizar cualquiera de los métodos descritos en el presente documento. En algunas modalidades, el kit incluye (a) una composición farmacéutica que incluye un agente (por ejemplo, un compuesto de la invención) descrito en el presente documento, (b) una o más terapias adicionales (por ejemplo, un tratamiento no farmacológico o un agente terapéutico), y (c) un prospecto con instrucciones para realizar cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

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

*Modalidades numeradas*

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



Fórmula I

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

L<sup>1</sup> está ausente o es un enlazador;

W es un grupo de reticulación que comprende una cetona de vinilo, sulfona de vinilo, inona o una sulfona de alquinilo;

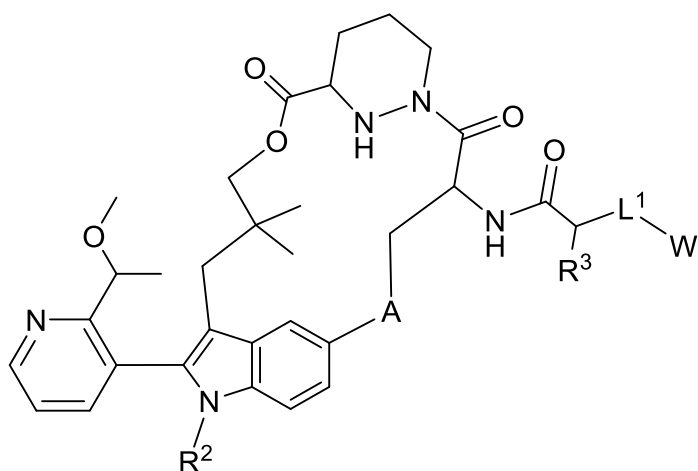
R<sup>1</sup> es hidrógeno, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; y

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido o heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido;

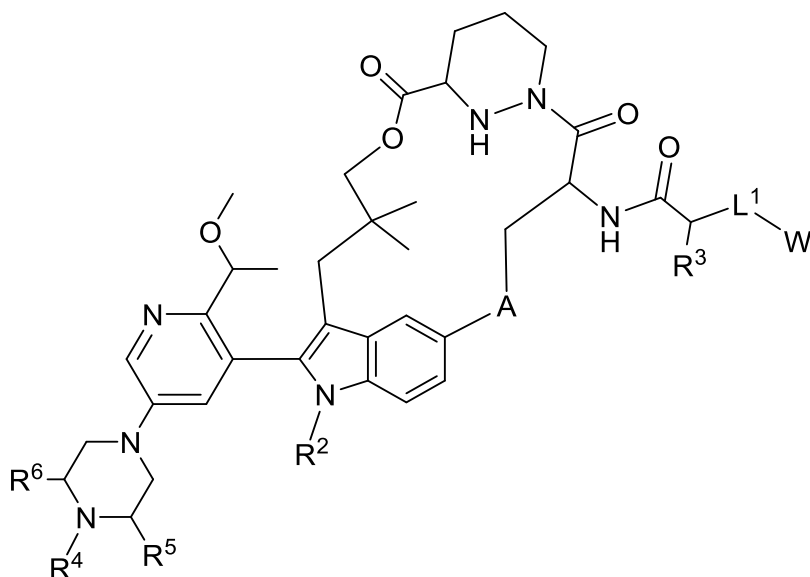
2. El compuesto de la modalidad 1, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es tiazol-diilo opcionalmente sustituido, oxazol-diilo opcionalmente sustituido, morfolina-diilo opcionalmente sustituido, pirrolidina-diilo opcionalmente sustituido, piridina-diilo opcionalmente sustituido, azetidina-diilo opcionalmente sustituido, pirazina-diilo opcionalmente sustituido, pirimidina-diilo opcionalmente sustituido, piperidina-diilo opcionalmente sustituido, oxadiazol-diilo opcionalmente sustituido, tiadiazol-diilo opcionalmente sustituido, triazol-diilo opcionalmente sustituido, tiomorfolina-diilo opcionalmente sustituido o fenileno opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de la modalidad 1 o 2, o sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de Fórmula II-1:



Fórmula II-1.

4. El compuesto de la modalidad 1 o 2, o sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de Fórmula II-2:



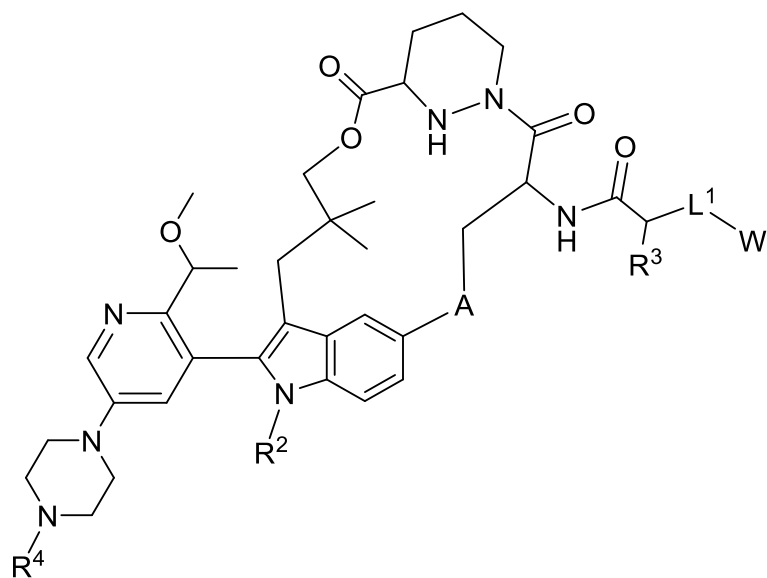
Fórmula II-2,

en donde cada  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido, heteroalquilo  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; o

$R^4$  y  $R^5$  se combinan con los átomos a los que se encuentran unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

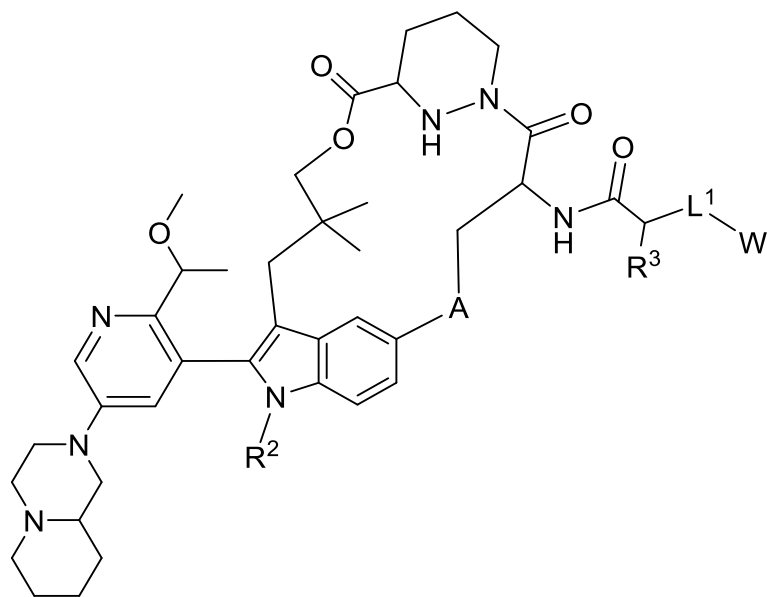
$R^4$  y  $R^6$  se combinan con los átomos a los que se encuentran unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de la modalidad 4, o sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de Fórmula II-3:



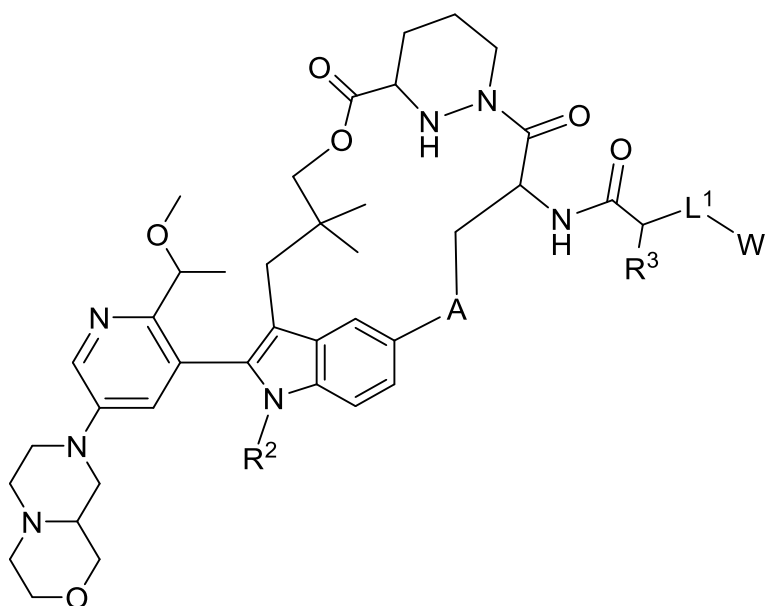
Fórmula II-3.

5 6. El compuesto de la modalidad 4, o sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de Fórmula II-4:



Fórmula II-4.

10 7. El compuesto de la modalidad 4, o sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de Fórmula II-4b:



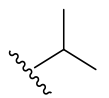
Fórmula II-4b.

8. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 7, o sal farmacéuticamente aceptable de

este, en donde  $R^2$  es: .

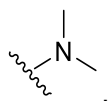
5 9. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 8, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  $R^3$  es alquilo  $C_1$ - $C_6$  sustituido opcionalmente.

10. El compuesto de la modalidad 9, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  $R^3$  es:



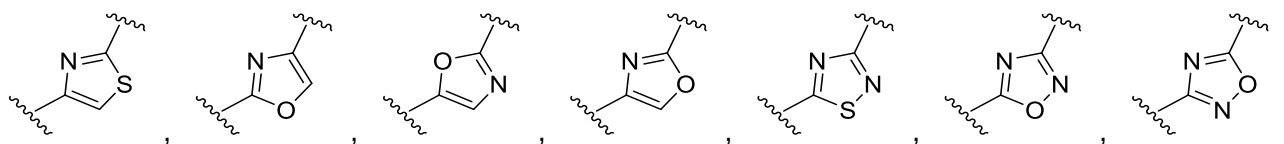
10 11. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 8, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  $R^3$  es heteroalquilo  $C_1$ - $C_3$  sustituido opcionalmente.

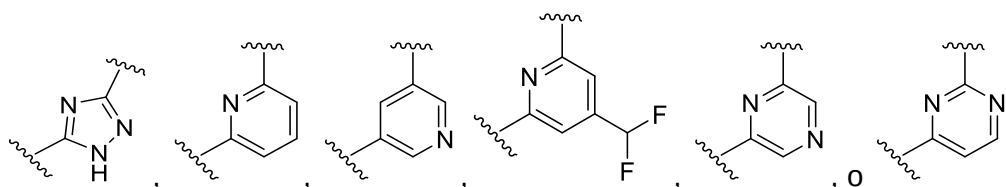
12. El compuesto de la modalidad 11, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  $R^3$  es:



13. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 12, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

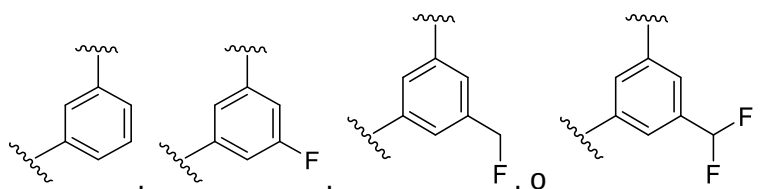
15 14. El compuesto de la modalidad 13, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es:





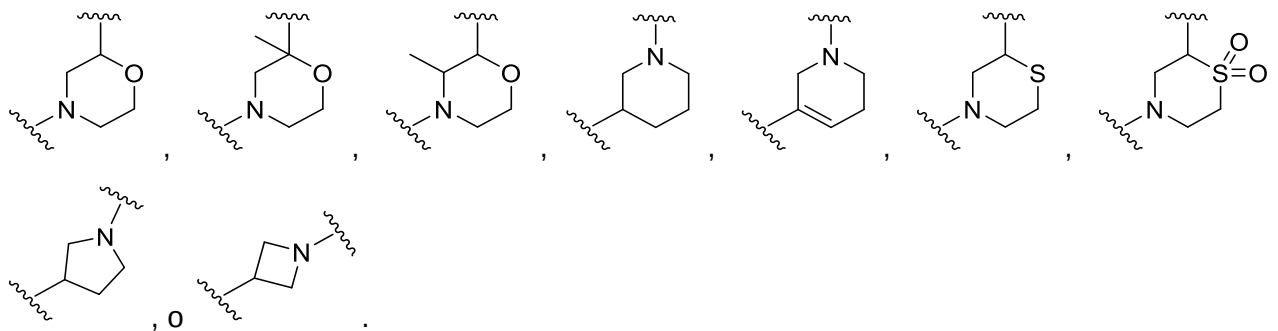
15. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 12, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es fenileno opcionalmente sustituido.

16. El compuesto de la modalidad 15, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es:

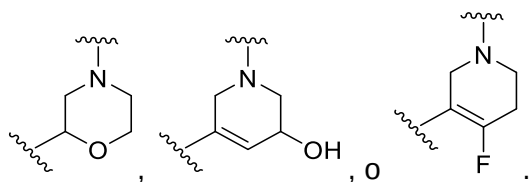


17. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 12, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

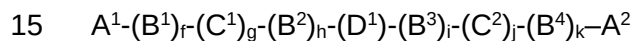
18. El compuesto de la modalidad 17, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es:



19. El compuesto de la modalidad 17, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es:



20. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 19, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el enlazador es la estructura de Fórmula III:



Fórmula III

en donde  $A^1$  es un enlace entre el enlazador y  $CH(R^3)$ ;  $A^2$  es un enlace entre W y el enlazador; cada  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$  y  $B^4$  se selecciona, independientemente, de alquileno  $C_1-C_2$  opcionalmente sustituido, heteroalquileno  $C_1-C_3$  opcionalmente sustituido, O, S y  $NR^N$ ; cada  $R^N$  es,

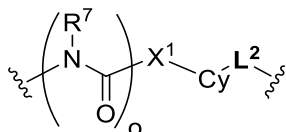
20 independientemente, hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$  opcionalmente sustituido, alquenilo  $C_2-C_4$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_2-C_4$  opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o



heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido; cada C<sup>1</sup> y C<sup>2</sup> se selecciona, independientemente, de carbonilo, tiocarbonilo, sulfonilo o fosforilo; cada f, g, h, i, j y k es, independientemente, 0 o 1; y D<sup>1</sup> es alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, alquenilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, alquinilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heterocicloalquilenilo de 3 a 14 miembros  
 5 opcionalmente sustituido, heteroarilenilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, arilenilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido, polietilenglicoleno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heteroalquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, o un enlace químico que enlaza A<sup>1</sup>-(B<sup>1</sup>)<sub>f</sub>-(C<sup>1</sup>)<sub>g</sub>-(B<sup>2</sup>)<sub>h</sub> a -(B<sup>3</sup>)<sub>i</sub>-(C<sup>2</sup>)<sub>j</sub>-(B<sup>4</sup>)<sub>k</sub>-A<sup>2</sup>.

10 21. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 20, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el enlazador es un resto cíclico o lo comprende.

22. El compuesto de la modalidad 21, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el enlazador tiene la estructura de Fórmula IIIa:



15 Fórmula IIIa,

en donde o es 0 o 1;

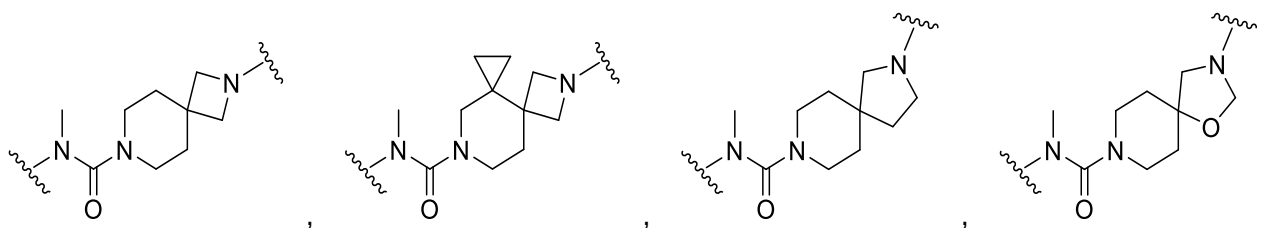
R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilenilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido;

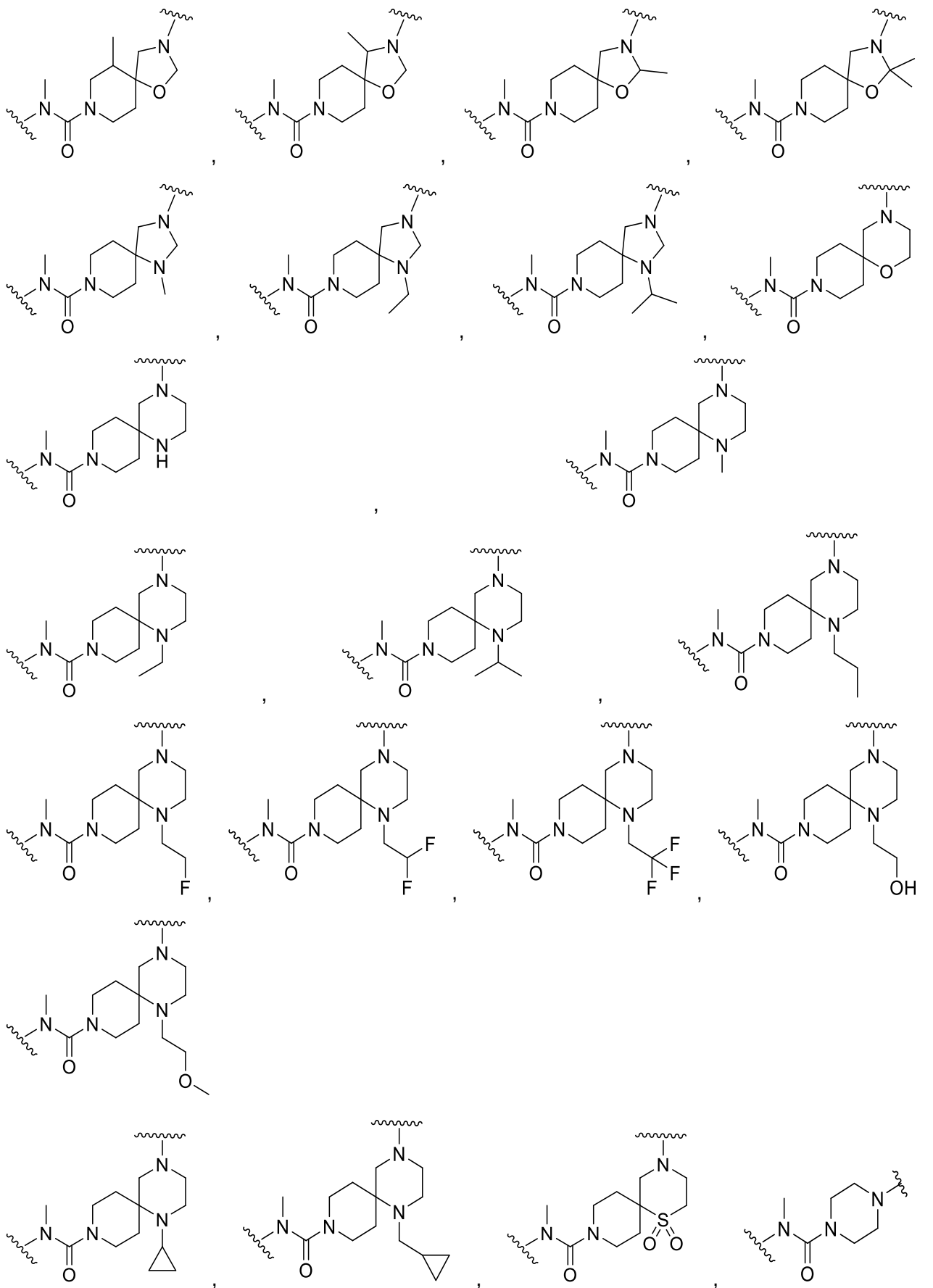
X<sup>1</sup> está ausente, alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, O, NCH<sub>3</sub>, o heteroalquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
 20 opcionalmente sustituido;

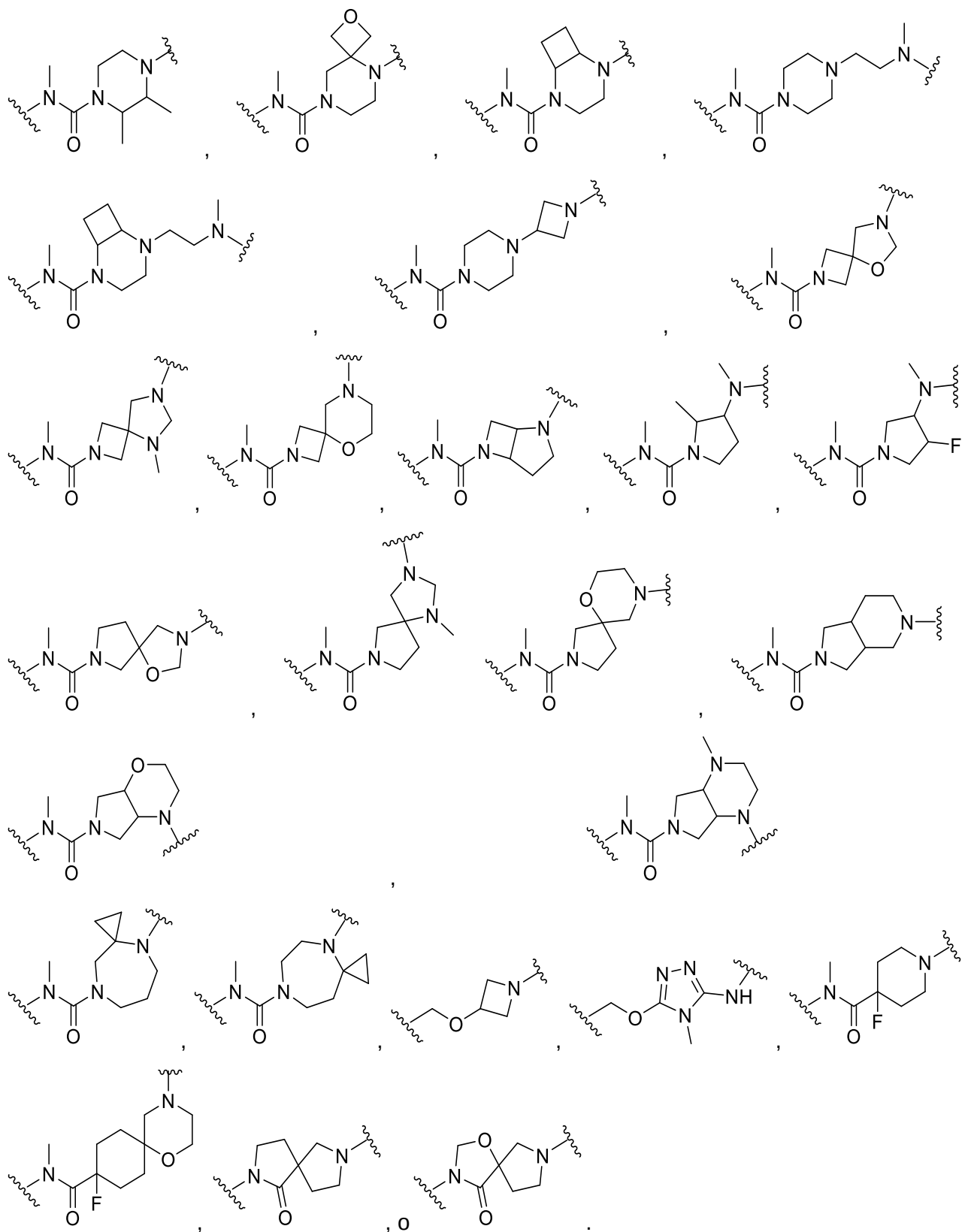
Cy es cicloalquilenilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilenilo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilenilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilenilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y

L<sup>2</sup> está ausente, -SO<sub>2</sub>-, -NH-, alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, heteroalquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
 25 opcionalmente sustituido o heterocicloalquilenilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

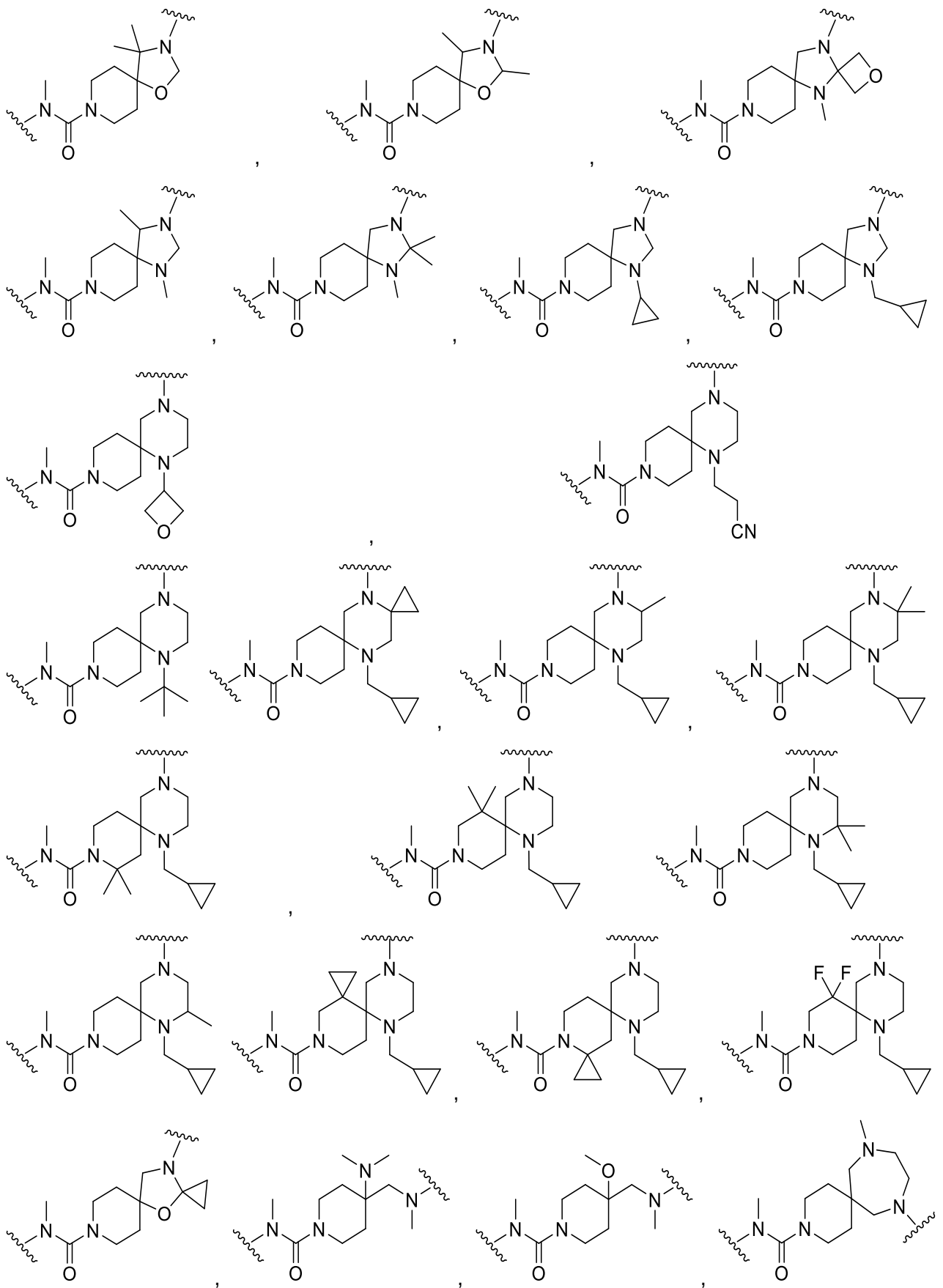
23. El compuesto de la modalidad 22, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el enlazador se selecciona de, o un estereoisómero de este:

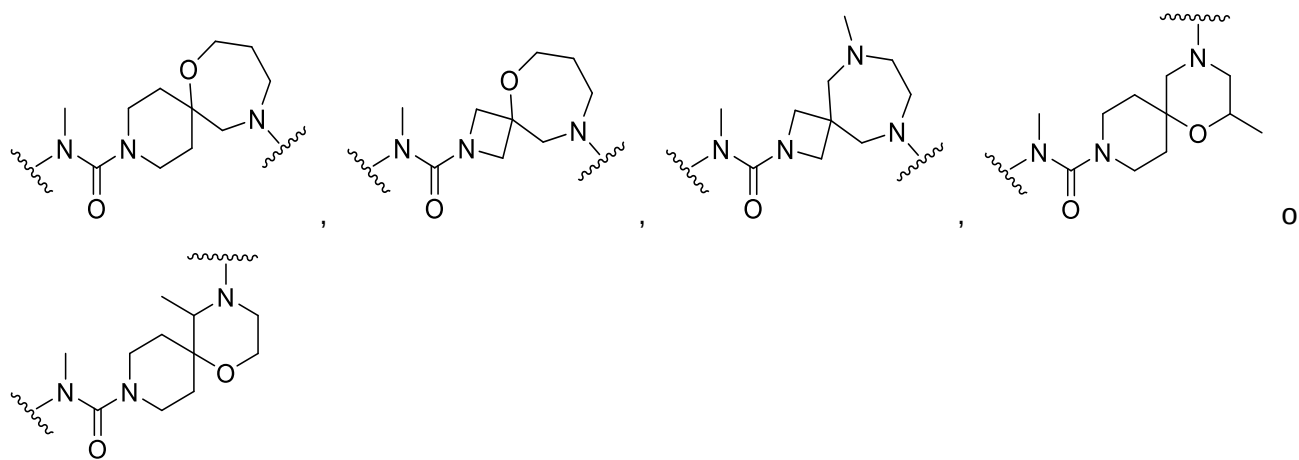






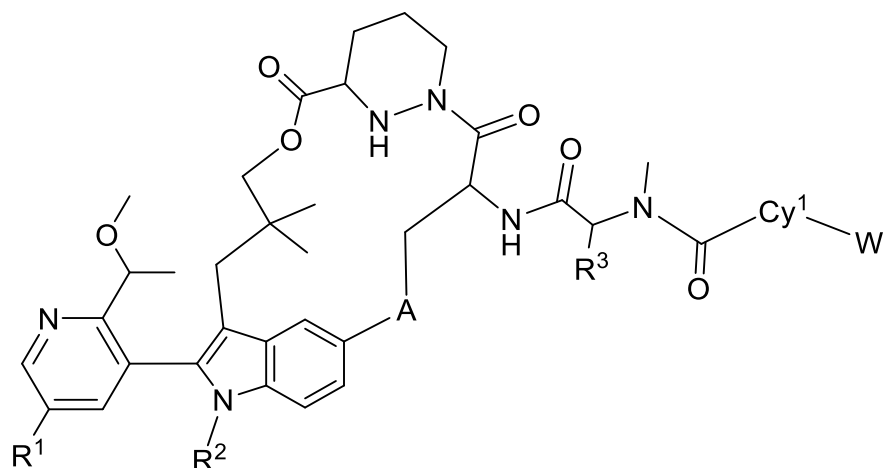
24. El compuesto de la modalidad 22, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el enlazador se selecciona de, o un estereoisómero de este:





25. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 24, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto no es un compuesto de la Tabla 2.

5 26. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 25, o sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de Fórmula II-5:



Fórmula II-5,

en donde  $Cy^1$  es heterocicloalquileo de 8 a 11 miembros espirocíclico opcionalmente sustituido o

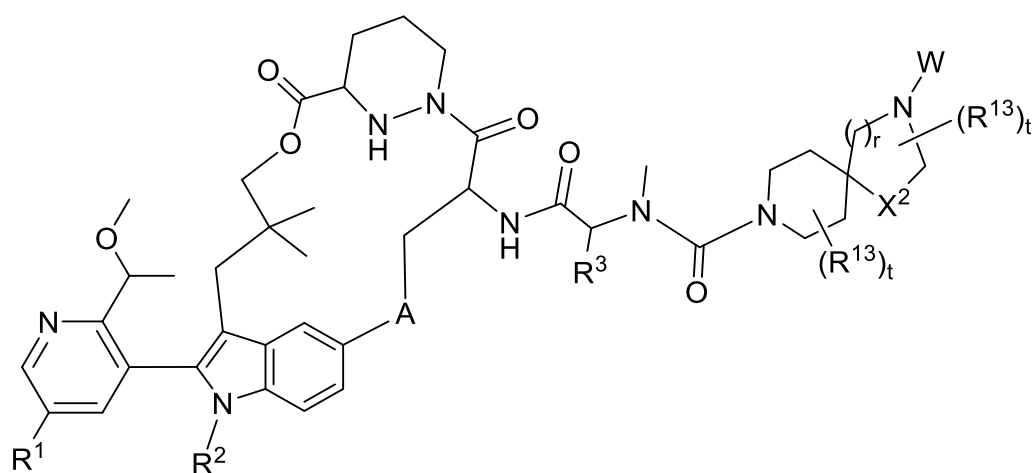
10 heterocicloalquileo de 7 a 9 miembros bicíclico opcionalmente sustituido; y

en donde W comprende una cetona de vinilo o una sulfona de vinilo.

27. El compuesto de la modalidad 26, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  $Cy^1$  es heterocicloalquileo de 10 a 11 miembros espirocíclico opcionalmente sustituido.

28. El compuesto de la modalidad 27, o sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la

15 estructura de Fórmula II-5a:

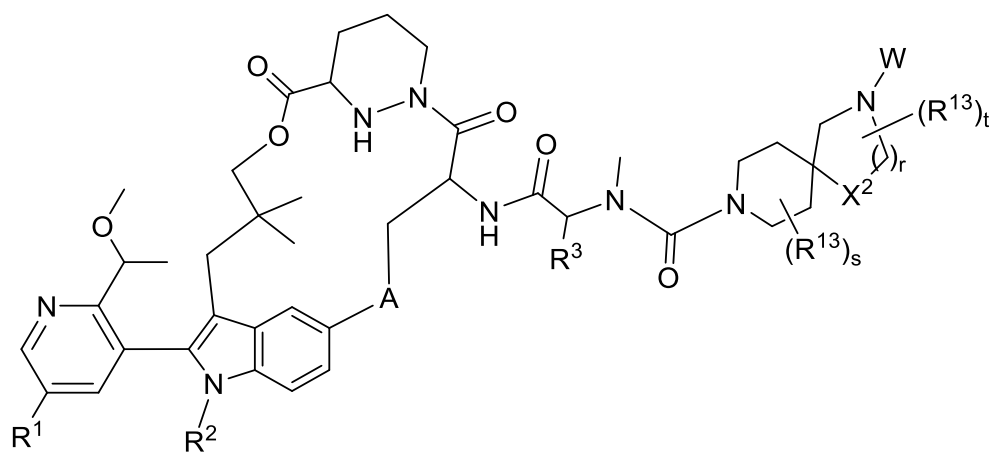


Fórmula II-5a,

en donde  $X^2$  es O,  $C(R^{11})_2$ ,  $NR^{12}$ , S o  $SO_2$ .

r es 1 o 2;

- 5 cada t es, independientemente, 0, 1 o 2;  
 cada  $R^{11}$  y  $R^{12}$  es, independientemente, hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_4$  opcionalmente sustituido, heteroalquilo  $C_2$ - $C_4$  opcionalmente sustituido o cicloalquilo de 3 a 5 miembros opcionalmente sustituido; y  
 cada  $R^{13}$  es, independientemente,  $-CH_3$ .
- 10 29. El compuesto de la modalidad 27, o sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de Fórmula II-5b:



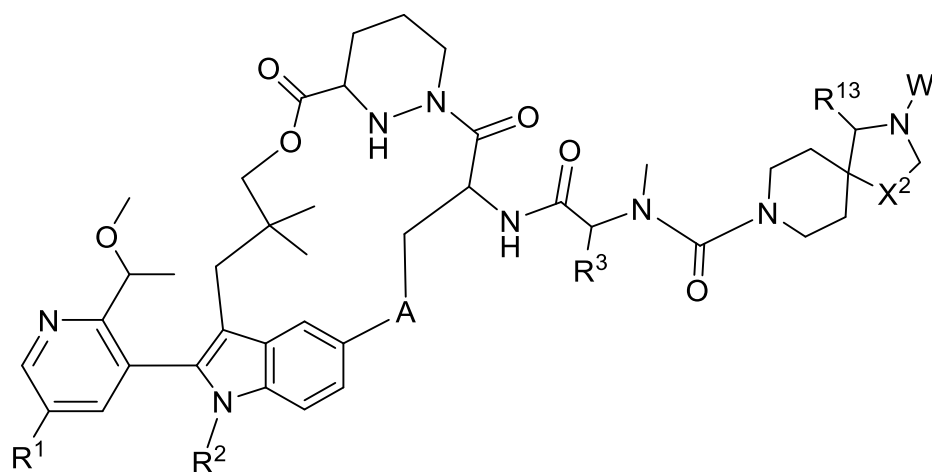
Formula II-5b,

en donde  $X^2$  es O,  $C(R^{11})_2$ ,  $NR^{12}$ , S o  $SO_2$ .

- 15 r es 1 o 2;  
 cada s y t es, independientemente, 0, 1, o 2;  
 cada  $R^{11}$  y  $R^{12}$  es, independientemente, hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_4$  opcionalmente sustituido, heteroalquilo  $C_2$ - $C_4$  opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o cicloalquilo de 3 a 5 miembros opcionalmente sustituido; y

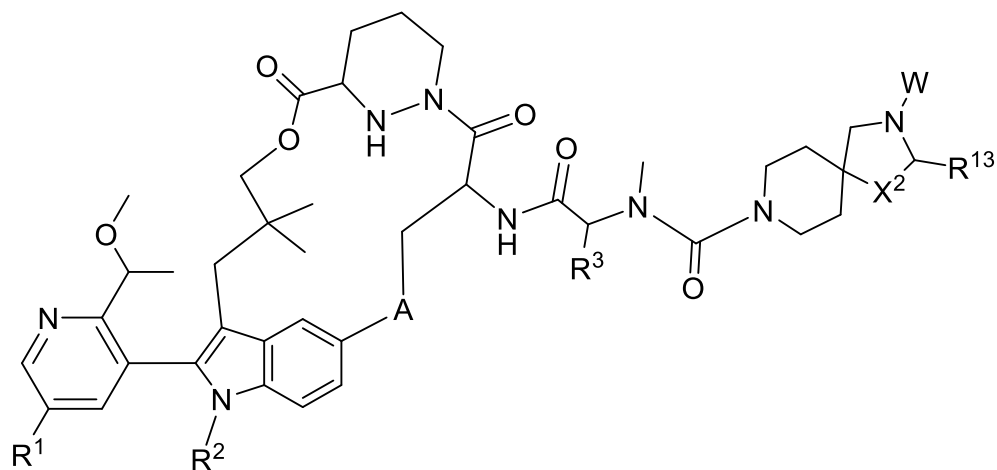
cada  $R^{13}$  es, independientemente,  $-CH_3$ , F o dos  $R^{13}$  unidos al mismo átomo combinado con el átomo al cual se encuentran unidos para formar un cicloalquilo  $C_3-C_6$  opcionalmente sustituido, o dos  $R^{13}$  unidos al mismo átomo combinado con el átomo al cual se encuentran unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

- 5 30. El compuesto de la modalidad 29, en donde  $R^{13}$  es  $-CH_3$ .
31. El compuesto de la modalidad 29, en donde la suma de s y t es 1.
32. El compuesto de la modalidad 29, en donde la suma de s y t es 2.
33. El compuesto de la modalidad 29, en donde s es 0 y t es 1.
34. El compuesto de la modalidad 29, en donde la suma de s y t es 0.
- 10 35. El compuesto de la modalidad 28 o 29, o sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de Fórmula II-5c:



Fórmula II-5c.

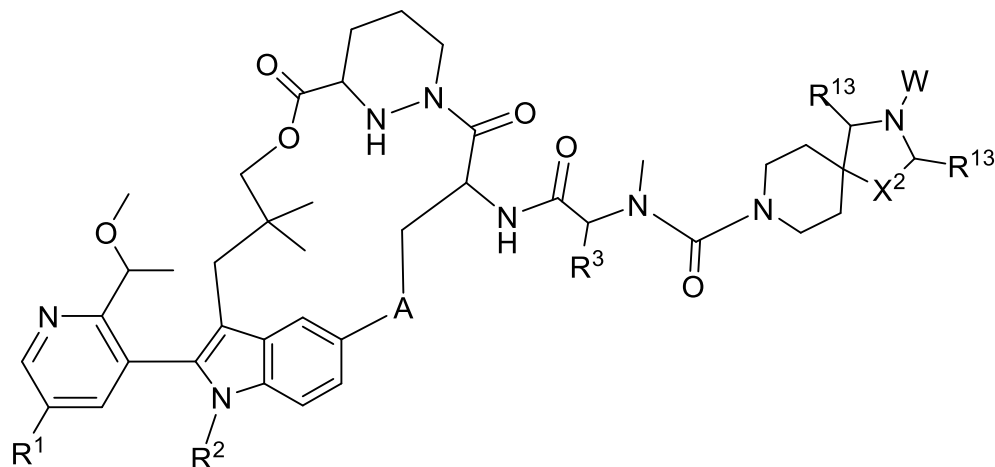
36. El compuesto de la modalidad 28 o 29, o sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de Fórmula II-5d:
- 15



Fórmula II-5d.

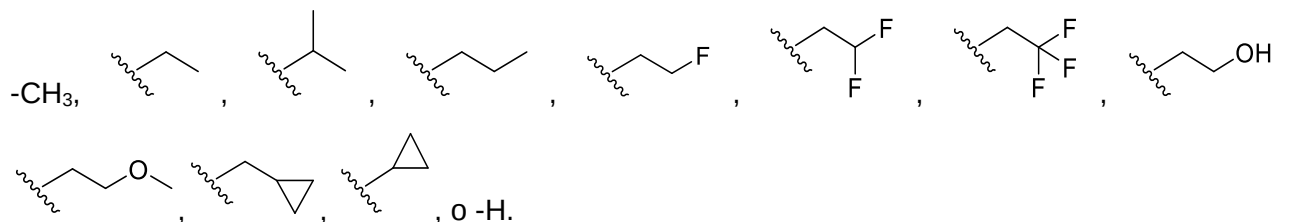
37. El compuesto de la modalidad 28 o 29, o sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la

estructura de Fórmula II-5e:

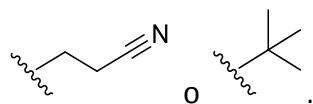


Fórmula II-5e.

38. El compuesto de la modalidad 28 o 29, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  $r$  es 1.
39. El compuesto de la modalidad 28 o 29, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  $r$  es 2.
40. El compuesto de cualquiera de las modalidades 28 a 39, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  $X^2$  es O.
41. El compuesto de cualquiera de las modalidades 28 a 39, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  $X^2$  es S.
42. El compuesto de cualquiera de las modalidades 28 a 39, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  $X^2$  es  $SO_2$ .
43. El compuesto de cualquiera de las modalidades 28 a 39, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  $X^2$  es  $NR^{12}$ .
44. El compuesto de la modalidad 43, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  $R^{12}$  se selecciona de, o un estereoisómero de este:



45. El compuesto de la modalidad 43, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  $R^{12}$  se selecciona de, o un estereoisómero de este:



46. El compuesto de cualquiera de las modalidades 28 a 39, o sal farmacéuticamente aceptable de

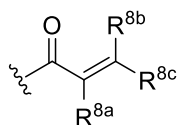


este, en donde  $X^2$  es  $C(R^{11})_2$ .

47. El compuesto de la modalidad 46, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada  $R^{11}$  es hidrógeno.

48. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 47, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde W es un grupo de reticulación que comprende una cetona de vinilo.

49. El compuesto de la modalidad 48, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde W tiene la estructura de Fórmula IVa:

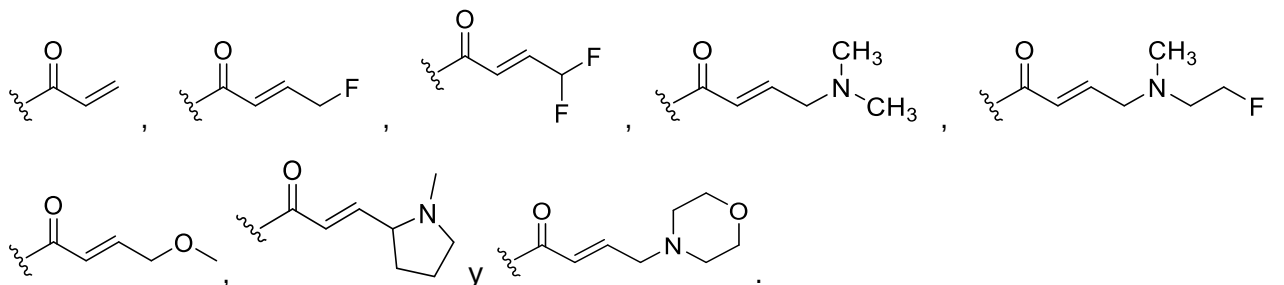


Fórmula IVa,

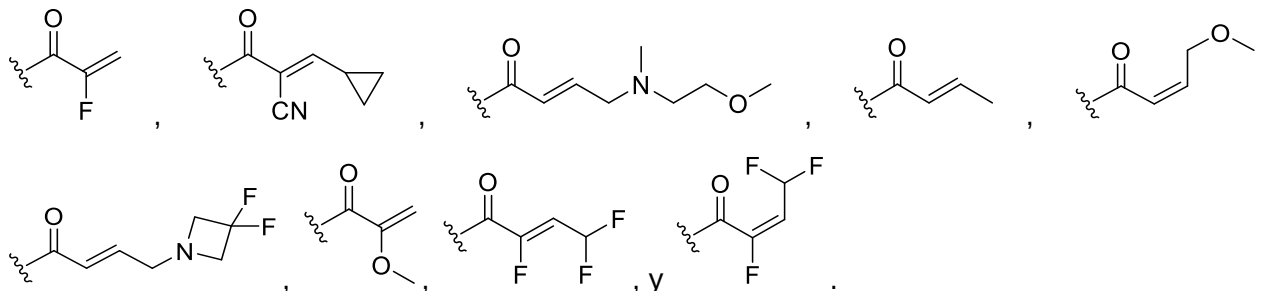
en donde  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$  y  $R^{8c}$  son, independientemente, hidrógeno, -CN, halógeno o alquilo - $C_1$ - $C_3$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo -OH, -O- $C_1$ - $C_3$ ,

- $NH_2$ , -NH(alquilo  $C_1$ - $C_3$ ), -N(alquilo  $C_1$ - $C_3$ ) $_2$  o un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros saturado.

50. El compuesto de la modalidad 49, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde W se selecciona de, o un estereoisómero de este:

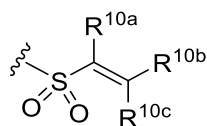


51. El compuesto de la modalidad 49, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde W se selecciona de, o un estereoisómero de este:



52. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 47, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde W es un grupo de reticulación que comprende una sulfona de vinilo.

53. El compuesto de la modalidad 52, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde W tiene la estructura de Fórmula IVc:



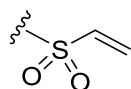
Fórmula IVc,

en donde  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$  y  $R^{10c}$  son, independientemente, hidrógeno, -CN o alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente

5 de -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

-NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros saturado.

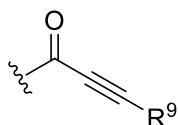
54. El compuesto de la modalidad 53, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde W es:



55. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 47, o sal farmacéuticamente aceptable de

10 este, en donde W es un grupo de reticulación que comprende una inona.

56. El compuesto de la modalidad 55, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde W tiene la estructura de Fórmula IVb:

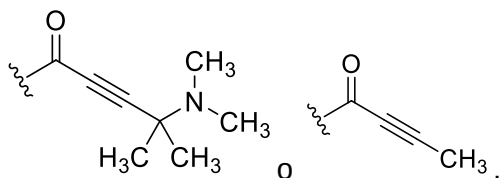


Fórmula IVb,

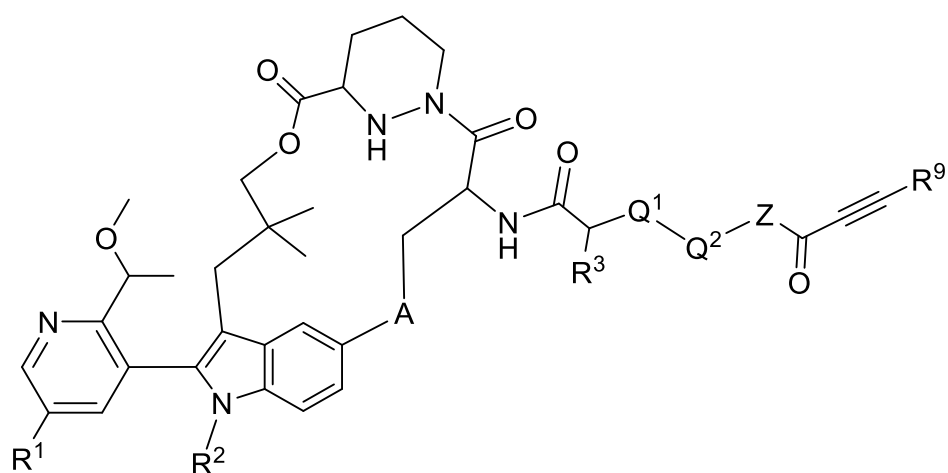
15 en donde R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, o un cicloalquilo de 4 a 7 miembros saturados o un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros saturados.

57. El compuesto de la modalidad 56, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde W se

20 selecciona de:



58. El compuesto de la modalidad 56 o 57, o sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de Fórmula II-6:

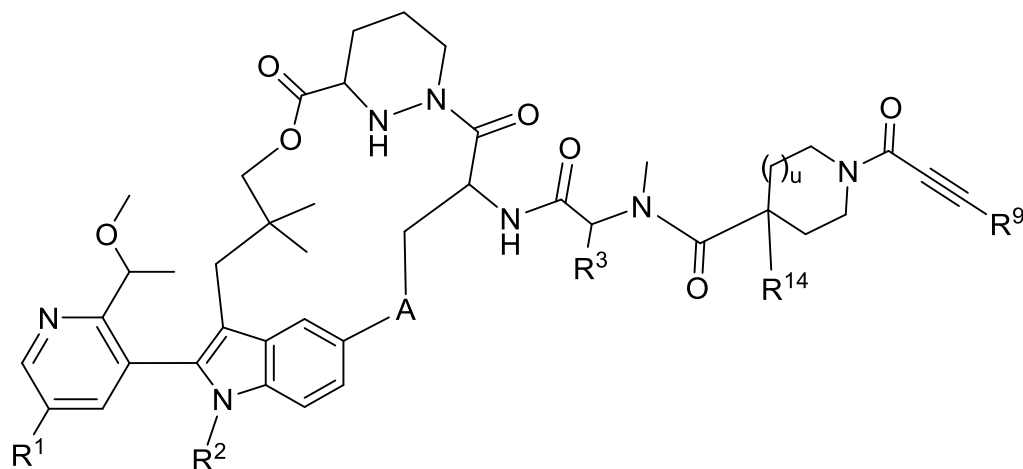


Fórmula II-6,

en donde Q<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>, NR<sup>N</sup> u O;

Q<sup>2</sup> es CO, NR<sup>N</sup> u O; y

- 5 Z es heterocicloalquileo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; o  
 en donde Q<sup>1</sup>-Q<sup>2</sup>-Z es un heterocicloalquileo espirocíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido.
59. El compuesto de cualquiera de las modalidades 56 a 58, o sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de Fórmula II-6a:



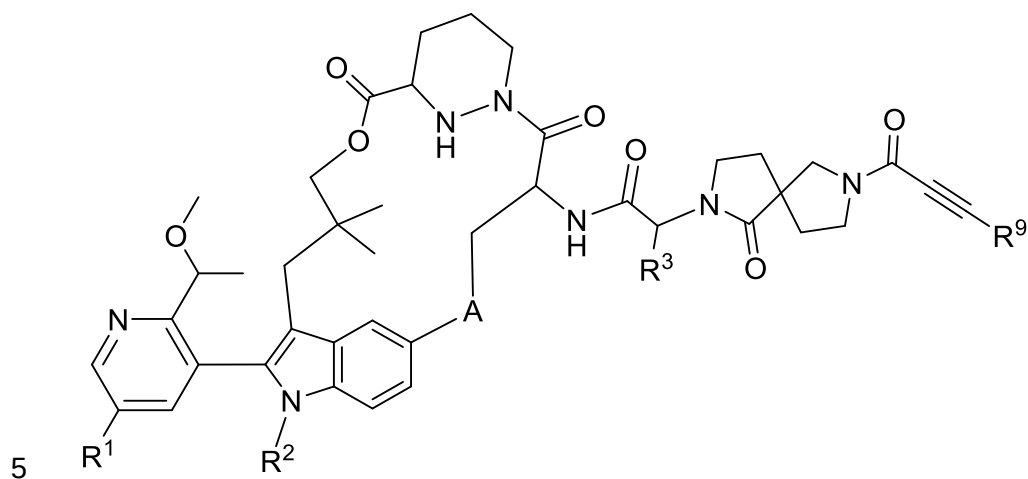
Fórmula II-6a,

en donde R<sup>14</sup> es fluoro, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y

- 15 u es 0 o 1.
60. El compuesto de la modalidad 59, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R<sup>14</sup> es fluoro y u es 1.
61. El compuesto de la modalidad 59, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R<sup>14</sup> es

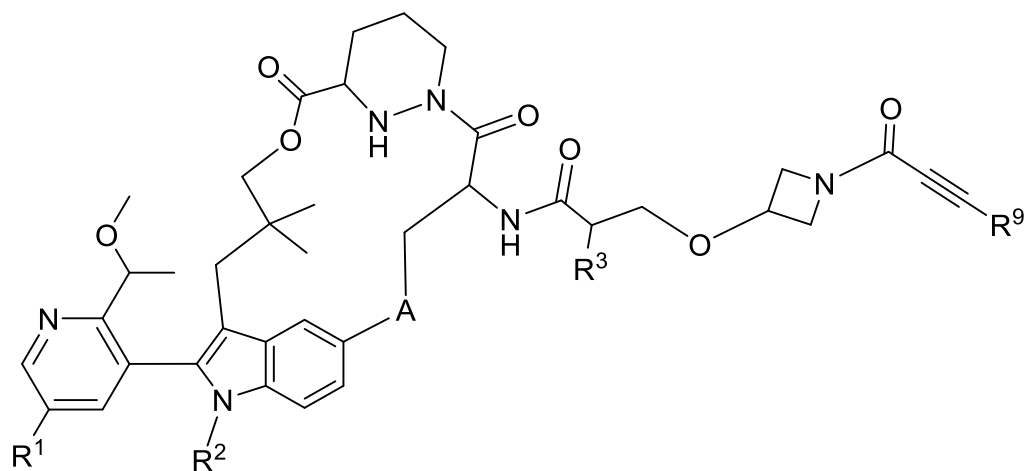
hidrógeno y u es 0.

62. El compuesto de cualquiera de las modalidades 56 a 59, o sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de Fórmula II-6b:



Fórmula II-6b.

63. El compuesto de cualquiera de las modalidades 56 a 59, o sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la estructura de Fórmula II-6c:



10 Fórmula II-6c.

64. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que se selecciona de la Tabla 1.

65. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 64, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

66. Un conjugado, o sal de este, que comprende la estructura de Fórmula V:

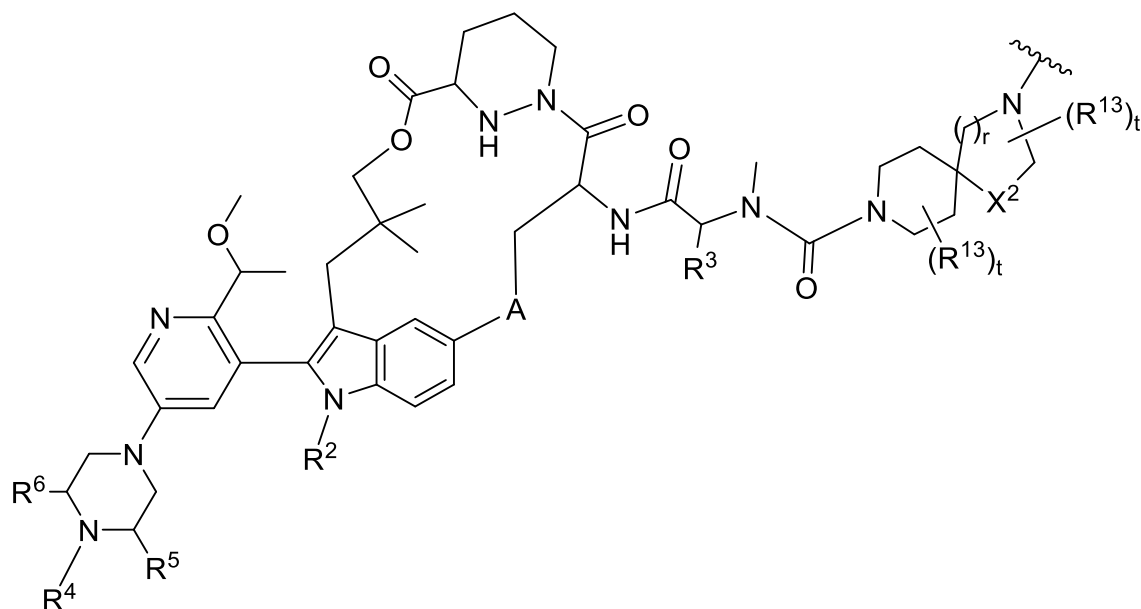
M-L-P

Fórmula V,

en donde L es un enlazador;

P es un resto orgánico monovalente; y

M tiene la estructura de Fórmula VIa:



5

Fórmula VIa,

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

10  $R^2$  es alquilo  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido;

$R^3$  es alquilo  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido o heteroalquilo  $C_1$ - $C_3$  opcionalmente sustituido;

$X^2$  es O,  $C(R^{11})_2$ ,  $NR^{12}$ , S o  $SO_2$ ;

r es 1 o 2;

cada t es, independientemente, 0, 1 o 2;

15 cada  $R^{11}$  y  $R^{12}$  es, independientemente, hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_4$  opcionalmente sustituido, heteroalquilo  $C_2$ - $C_4$  opcionalmente sustituido o cicloalquilo de 3 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

cada  $R^{13}$  es, independientemente,  $-CH_3$ ; y

20 cada  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido, heteroalquilo  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; o

$R^4$  y  $R^5$  se combinan con los átomos a los que se encuentran unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> se combinan con los átomos a los que se encuentran unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

67. Un conjugado, o sal de este, que comprende la estructura de Fórmula V:

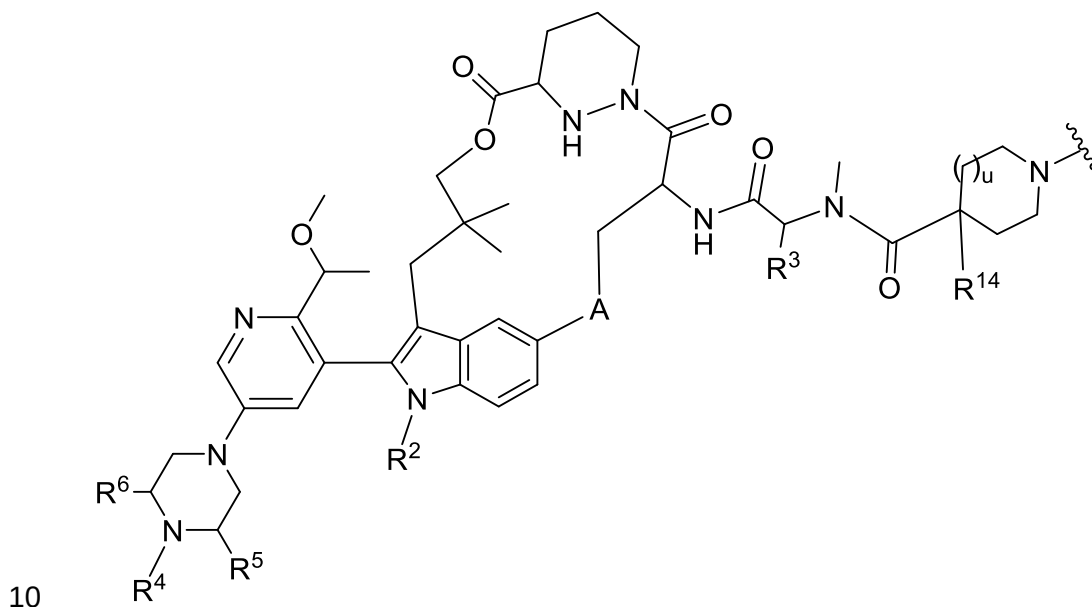
5 M-L-P

Fórmula V,

en donde L es un enlazador;

P es un resto orgánico monovalente; y

M tiene la estructura de Fórmula VIb:



Fórmula VIb,

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

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido;

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido o heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido;

R<sup>14</sup> es fluoro, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

u es 0 o 1; y

cada R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; o

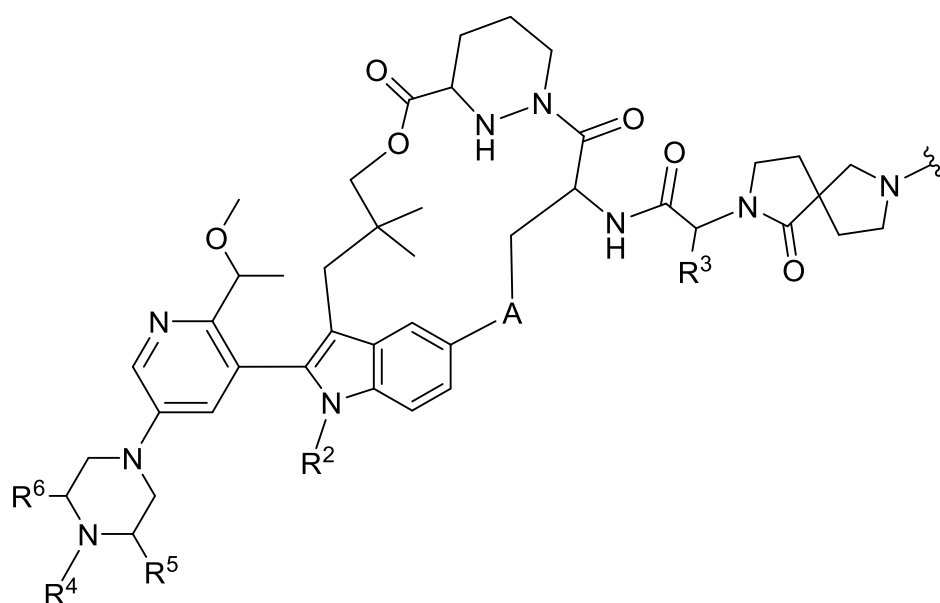
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se combinan con los átomos a los que se encuentran unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente

5 68. Un conjugado, o sal de este, que comprende la estructura de Fórmula V:

M-L-P

en donde L es un enlazador:

10 M tiene la estructura de Fórmula VIc:



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

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido o heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido; y

20 cada R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se combinan con los átomos a los que se encuentran unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> se combinan con los átomos a los que se encuentran unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

69. Un conjugado, o sal de este, que comprende la estructura de Fórmula V:

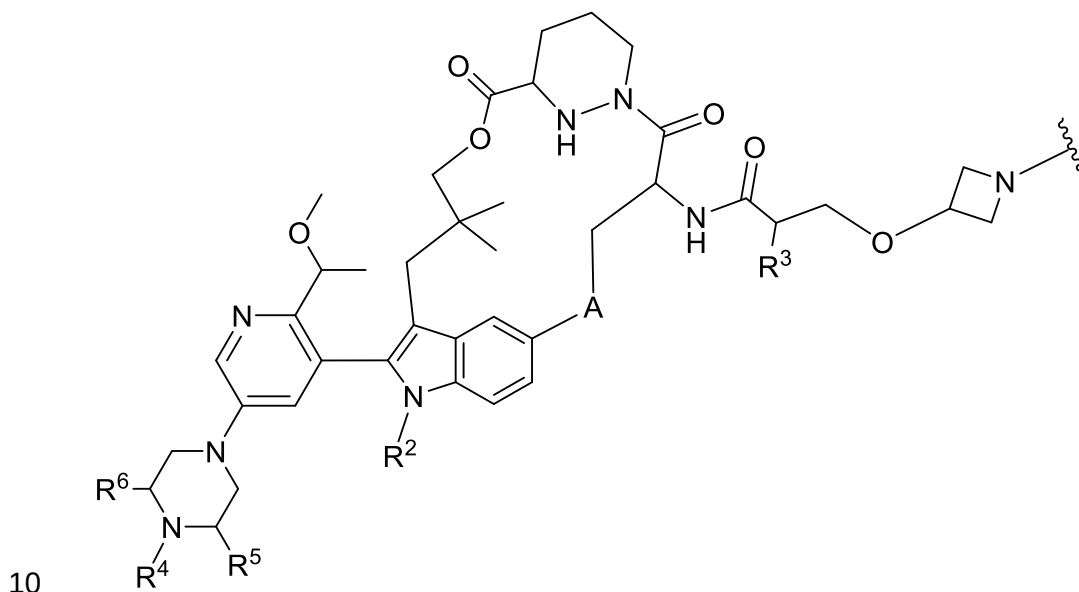
5 M-L-P

Fórmula V,

en donde L es un enlazador;

P es un resto orgánico monovalente; y

M tiene la estructura de Fórmula VI d:



Fórmula VI d,

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

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido;

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido o heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido; y

cada R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se combinan con los átomos a los que se encuentran unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o

R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> se combinan con los átomos a los que se encuentran unidos para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente



sustituido.

70. El conjugado de cualquiera de las modalidades 66 a 69, o sal de este, en donde el resto orgánico monovalente es una proteína.

71. El conjugado de la modalidad 70, o sal de este, en donde la proteína es una proteína Ras.

5 72. El conjugado de la modalidad 71, o sal de este, en donde la proteína Ras es K-Ras G12C, K-Ras G13C, H-Ras G12C, H-Ras G13C, N-Ras G12C o N-Ras G13C.

73. El conjugado de la modalidad 72, en donde la proteína Ras es K-Ras G13C.

10 74. El conjugado de cualquiera de las modalidades 66 a 73, o una sal de este, en donde el enlazador está unido al resto orgánico monovalente a través de un enlace a un grupo sulfhidrido de un residuo aminoácido del resto orgánico monovalente.

75. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, el que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 64, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la modalidad 65.

15 76. El método de la modalidad 75, en donde el cáncer es cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón no microcítico- o cáncer de endometrio.

77. El método de la modalidad 75 o 76, en donde el cáncer comprende una mutación de Ras.

78. El método de la modalidad 77, en donde la mutación de Ras es K-Ras G12C, K-Ras G13C, H-Ras G12C, H-Ras G13C, N-Ras G12C o N-Ras G13C.

20 79. El método de la modalidad 78, en donde la mutación de Ras es K-Ras G13C.

80. Un método para tratar un trastorno relacionado con la proteína- Ras en un sujeto que lo necesita, el que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 64, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la modalidad 65.

25 81. Un método para la inhibición de una proteína de Ras en una célula, el que comprende poner en contacto a la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 64, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la modalidad 65.

30 82. El método de la modalidad 80 u 81, en donde la proteína de Ras es K-Ras G12C, K-Ras G13C, H-Ras G12C, H-Ras G13C, N-Ras G12C o N-Ras G13C.

83. El método de la modalidad 82, en donde la proteína de Ras es K-Ras G13C.

84. El método de cualquiera de las modalidades 81 a 83, en donde la célula es una célula cancerosa.

35 85. El método de la modalidad 84, en donde la célula cancerosa es una célula de cáncer pancreático, una célula de cáncer colorrectal, una célula de cáncer de pulmón no microcítico- o una célula de cáncer de endometrio.

86. El método o uso de cualquiera de las modalidades 75 a 85, en donde el método o uso comprende adicionalmente la administración de una terapia contra el cáncer adicional.

87. El método de la modalidad 86, en donde la terapia contra el cáncer adicional es un inhibidor de EGFR, un segundo inhibidor de Ras, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de Raf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ERK, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de PTEN, un inhibidor de AKT, un inhibidor de mTORC1, un inhibidor de BRAF, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de PD-1, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de HER2 o una combinación de estos.

88. El método de la modalidad 86 o 87, en donde la terapia contra el cáncer adicional es un inhibidor de SHP2.

## Ejemplos

La divulgación se ilustra además mediante los siguientes ejemplos y ejemplos de síntesis, que no deben interpretarse como una limitación del alcance o el espíritu de esta divulgación a los procedimientos específicos aquí descritos. Debe entenderse que los ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas modalidades y que no se pretende limitar el alcance de la divulgación. Debe entenderse además que puede recurrirse a otras modalidades, modificaciones y equivalentes de estas que puedan sugerirse a los expertos en la técnica sin apartarse del espíritu de la presente divulgación o del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

## Síntesis químicas

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

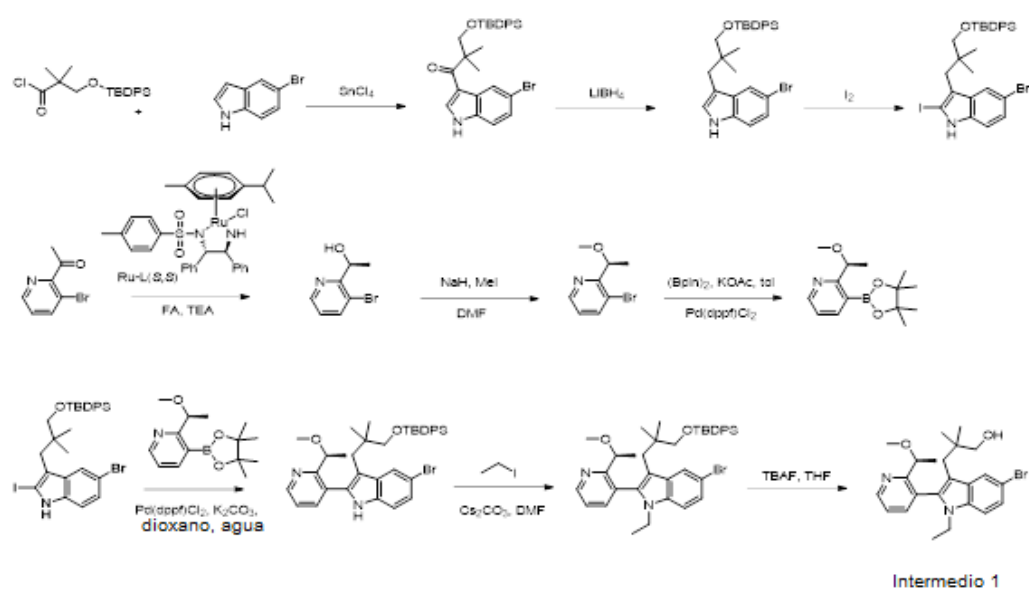
|                                       |                                                       |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DCM | Cloruro de metileno, diclorometano                    |
| CH <sub>3</sub> CN, MeCN              | Acetonitrilo                                          |
| CuI                                   | Yoduro de cobre (I)                                   |
| DIPEA                                 | Diisopropiletil amina                                 |
| DMF                                   | N,N-Dimetilformamida                                  |
| EtOAc                                 | Acetato de etilo                                      |
| h                                     | hora                                                  |
| H <sub>2</sub> O                      | Agua                                                  |
| HCl                                   | Ácido clorhídrico                                     |
| K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>        | Fosfato de potasio (tribásico)                        |
| MeOH                                  | Metanol                                               |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>       | Sulfato de sodio                                      |
| NMP                                   | N-metilpirrolidona                                    |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>               | [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) |

## Instrumentación

La recolección de datos de espectrometría de masas se realizó con un LCMS–2020 de Shimadzu, un Agilent 1260LC–6120/6125MSD, un LCMS–2010EV de Shimadzu o un UPLC de Waters Acquity, con un detector QDa o un SQ Detector 2. Las muestras se inyectaron en su fase líquida en una fase inversa C–18. Los compuestos se eluyeron de la columna utilizando un gradiente de acetonitrilo y se introdujeron en el analizador de masas. El análisis inicial de los datos se realizó con Agilent ChemStation, Shimadzu LabSolutions o Waters MassLynx. Los datos de RMN se recogieron con un Bruker AVANCE III HD 400MHz, un Bruker Ascend 500MHz o un Varian 400MHz, y los datos brutos se analizaron con TopSpin o Mestrelab Mnova.

## Síntesis de productos intermedios

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



**Etapla 1.** A una mezcla de cloruro de 3–((ter–butildifenil)oxi)–2,2–dimetilpropanol (65 g, 137 mmol, crudo) en DCM (120 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió lentamente 1M de SnCl<sub>4</sub> en DCM (137 mL, 137 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se añadió gota a gota una solución de 5–bromo–1H–indol (26,8 g, 137 mmol) en DCM (40 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 min, después se diluyó con EtOAc (300 mL), se lavó con salmuera (100 mL x 4), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1–(5–bromo–1H–indol–3–il)–3–((ter–butildifenil)oxi)–2,2–dimetilpropan–1–ona (55 g, 75 % de rendimiento). LCMS (ESI): m/z [M+Na] calculado para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>BrNO<sub>2</sub>SiNa 556,1; experimental 556,3.

**Etapla 2.** A una mezcla de 1–(5–bromo–1H–indol–3–il)–3–((ter–butildifenil)oxi)–2,2–dimetilpropan–1–ona (50 g, 93,6 mmol) en THF (100 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió LiBH<sub>4</sub> (6,1 g, 281 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 20 h, después se añadieron MeOH (10

mL) y EtOAc (100 mL) y la mezcla se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (50 mL), se enfrió a 10 °C y se añadió diludina (9,5 g, 37,4 mmol) y TsOH.H<sub>2</sub>O (890 mg, 4,7 mmol). La mezcla se agitó a 10 °C durante 2 h, se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-((ter-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropan-1-ona (41 g, rendimiento del 84 %). LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>BrNOSi 519,2; experimental 520,1; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (s, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 5H), 7,46 – 7,35 (m, 6H), 7,23 – 7,19 (m, 2H), 6,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,40 (s, 2H), 2,72 (s, 2H), 1,14 (s, 9H), 0,89 (s, 6H).

**Etapla 3.** A una mezcla de 1-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-((ter-butildifenil)oxi)-2,2-dimetilpropan-1-ona (1,5 g, 2,9 mmol) e I<sub>2</sub> (731 mg, 2,9 mmol) en THF (15 mL) a temperatura ambiente se añadió AgOTf (888 mg, 3,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturado (100 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 5-bromo-3-(3-((ter-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-2-yodo-1H-indol (900 mg, rendimiento del 72 %) como sólido, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,70 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,64 – 7,62 (m, 4H), 7,46 – 7,43 (m, 6H), 7,24 – 7,22 (d, 1H), 7,14 – 7,12 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,63 (s, 2H), 1,08 (s, 9H), 0,88 (s, 6H).

**Etapla 4.** A una mezcla agitada de HCOOH (66,3 g, 1,44 mol) en TEA (728 g, 7,2 mol) a 0 °C bajo una atmósfera de Ar se añadió (4S,5S)-2-cloro-2-metil-1-(4-metilbencenosulfonil)-4,5-difenil-1,3-diaza-2-rutenaciclopentano cimeno (3,9 g, 6,0 mmol) en porciones. La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante 15 min, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 1-(3-bromopiridin-2-il)etanona (120 g, 600 mmol) en porciones. La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante 2 h más, después se concentró el disolvente a presión reducida. Se añadió salmuera (2 L) al residuo, la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 700 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar (1S)-1-(3-bromopiridin-2-il)etanol (100 g, 74 % de rendimiento) como un aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>BrNO 201,1; experimental 201,9.

**Etapla 5.** A una mezcla agitada de (1S)-1-(3-bromopiridin-2-il)etanol (100 g, 495 mmol) en DMF (1 L) a 0 °C se añadió NaH, dispersión al 60 % en aceite (14,25 g, 594 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota MeI (140,5 g, 990 mmol) a 0 °C y se dejó que la mezcla se calentara hasta rt y se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió NH<sub>4</sub>Cl saturado (5 L). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 1,5 L), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-bromo-2-[(1S)-1-metoxietil]piridina (90 g,

75 % de rendimiento) como un aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>BrNO 215,0; experimental 215,9.

**Etapla 6.** A una mezcla agitada de 3-bromo-2-[(1S)-1-metoxietil]piridina (90 g, 417 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (30,5 g, 41,7 mmol) en tolueno (900 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de Ar se añadió bis(pinacolato)diboro (127 g, 500 mmol) y KOAc (81,8 g, 833 mmol) en porciones. La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 3 h. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> para dar 2-[(1S)-1-metoxietil]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (100 g, rendimiento del 63 %) como semisólido. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>BNO<sub>3</sub> 263,2; experimental 264,1.

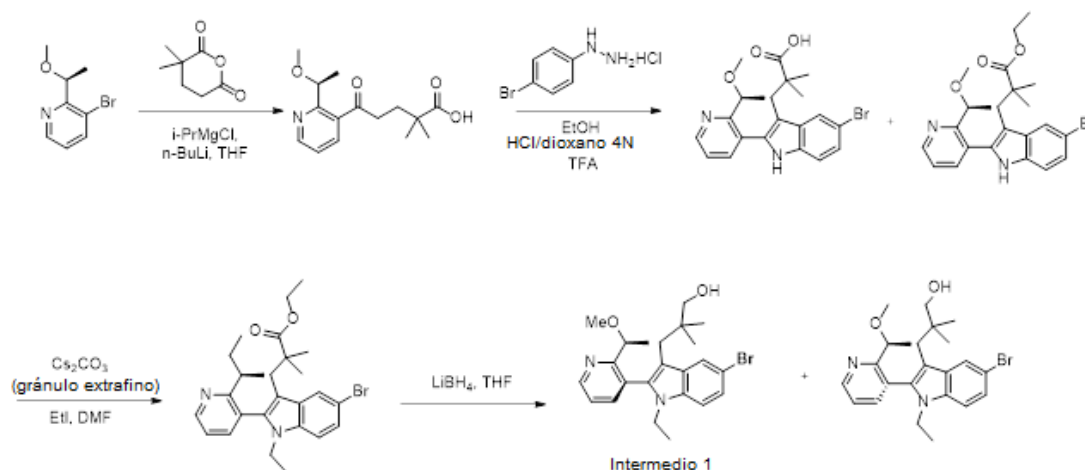
**Etapla 7.** A una mezcla agitada de 5-bromo-3-[3-[(ter-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-2-yodo-1H-indol (140 g, 217 mmol) y 2-[(1S)-1-metoxietil]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (100 g, 380 mmol) en 1,4-dioxano (1,4 L) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de Ar se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (74,8 g, 541 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (15,9 g, 21,7 mmol) y H<sub>2</sub>O (280 mL) en porciones. La mezcla se calentó a 85 °C y se agitó durante 4 h, después se enfrió, se añadió H<sub>2</sub>O (5 L) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 2 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1 L), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 5-bromo-3-[3-[(ter-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]-1H-indol (71 g, 45 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C<sub>37</sub>H<sub>43</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si 654,2; experimental 655,1.

**Etapla 8.** A una mezcla agitada de 5-bromo-3-[3-[(ter-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]-1H-indol (71 g, 108 mmol) en DMF (0,8 L) a 0 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70,6 g, 217 mmol) y EtI (33,8 g, 217 mmol) en porciones. La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 16 h, después se añadió H<sub>2</sub>O (4 L) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 1,5 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1 L), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 5-bromo-3-[3-[(ter-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol (66 g, 80 % de rendimiento) como un aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C<sub>39</sub>H<sub>47</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si 682,3; experimental 683,3.

**Etapla 9.** A una mezcla agitada de TBAF (172,6 g, 660 mmol) en THF (660 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió 5-bromo-3-[3-[(ter-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol (66 g, 97 mmol) en porciones. La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 16 h, se enfrió, se diluyó con H<sub>2</sub>O (5 L) y se extrajo con EtOAc (3 x 1,5 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1 L), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión

reducida. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-(5-bromo-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (30 g, rendimiento del 62 %) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 444,1; experimental 445,1.

## 5 Intermedio 1. Síntesis alternativa por la ruta del indol de Fisher.



**Etap 1.** A una mezcla de i-PrMgCl (2 M en THF, 0,5 L) a -10 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió n-BuLi, 2,5 M en hexano (333 mL, 833 mmol) gota a gota durante 15 min. La mezcla se agitó durante 30 min a 10 °C y luego se añadió 3-bromo-2-[(1S)-1-metoxietil]piridina (180 g, 833 mmol) en THF (0,5 L) gota a gota durante 30 min a -10 °C. La mezcla resultante se calentó a -5 °C y se agitó durante 1 h, después se añadió gota a gota 3,3-dimetiloxano-2,6-diona (118 g, 833 mmol) en THF (1,2 L) durante 30 min a -5 °C. La mezcla se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 1,5 h, después se apagó con la adición de HCl 4M preenfriado en 1,4-dioxano (0,6 L) a 0 °C para ajustar el pH ~5. La mezcla se diluyó con agua helada (3 L) y se extrajo con EtOAc (3 x 2,5 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar ácido 5-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]-2,2-dimetil-5-oxopentanoico (87 g, 34 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> 279,2; experimental 280,1.

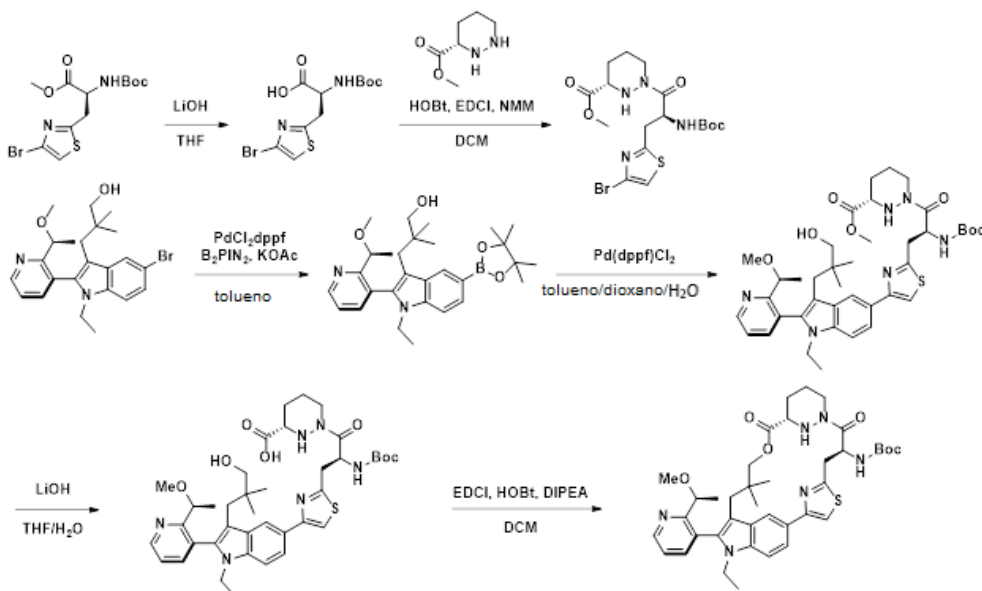
**Etap 2.** A una mezcla de ácido 5-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]-2,2-dimetil-5-oxopentanoico (78 g, 279 mmol) en EtOH (0,78 L) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió la sal HCl de (4-bromofenil)hidrazina (68,7 g, 307 mmol) en porciones. La mezcla se calentó a 85 °C y se agitó durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota HCl 4M en 1,4-dioxano (69,8 mL, 279 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C y se agitó durante 3 h más, después se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en TFA (0,78 L). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 1,5 h, se concentró a presión reducida y el residuo se ajustó a pH ~5 con

NaHCO<sub>3</sub> saturado, y se extrajo con EtOAc (3 x 1,5 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-(5-bromo-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropanoico y (S)-3-(5-bromo-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (78 g, crudo). LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 430,1 y C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 458,1; experimental 431,1 y 459,1.

**Etapla 3.** A una mezcla de ácido 3-(5-bromo-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropanoico y (S)-3-(5-bromo-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropanoato (198 g, 459 mmol) en DMF (1,8 L) a 0 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (449 g, 1,38 mol) en porciones. A continuación se añadió gota a gota EtI (215 g, 1,38 mmol) en DMF (200 mL) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 4 h, después se diluyó con salmuera (5 L) y se extrajo con EtOAc (3 x 2,5 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1,5 L), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-(5-bromo-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-3-il)-2,2-dimetilpropanoato (160 g, 57 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 486,2; experimental 487,2.

**Etapla 4.** A una mezcla de 3-(5-bromo-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-3-il)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (160 g, 328 mmol) en THF (1,6 L) a 0 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió LiBH<sub>4</sub> (28,6 g, 1,3 mol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 16 h, se enfrió y se apagó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso previamente enfriado (0 °C) (5 L). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 2 L) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1 L), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar dos atropisómeros (como atropisómeros simples) de 3-(5-bromo-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (60 g, rendimiento del 38 %) y (40 g, rendimiento del 26 %) ambos como sólidos. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 444,1; experimental 445,2.

**Intermedio 2. Síntesis de ter-butil ((6S,4S,Z)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato**



**Etap** 1. A una solución de (2S)-3-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanoato de metilo (110 g, 301,2 mmol) en THF (500 mL) y H<sub>2</sub>O (200 mL) a temperatura ambiente se añadió LiOH (21,64 g, 903,6 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se ajustó a pH 6 con HCl 1 M y luego se extrajo con DCM (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (108 g, crudo). LCMS (ESI) m/z: [M + H] calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: 351,00; experimental 351,0.

**Etap** 2. A una solución de ácido (S)-3-(4-bromotiazol-2-il)-2-((ter-butoxicarbonilo)amino)propanoico (70 g, 199,3 mmol) en DCM (500 mL) a 0 °C se añadió la sal de bis(ácido trifluoroacético) de (3S)-1,2-diazinano-3-carboxilato de metilo (111,28 g, 298,96 mmol), NMM (219,12 mL, 1993,0 mmol), EDCI (76,41 g, 398,6 mmol) y HOBt (5,39 g, 39,89 mmol). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se apagó con H<sub>2</sub>O (500 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0→50 % EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (88,1 g, 92,6 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: [M + H] calculado para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 477,08; experimental 477,1.

**Etap** 3. A una solución de 3-(5-bromo-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (60 g, 134,7 mmol) en tolueno (500 mL) a temperatura ambiente se añadió bis(pinacolato)diboro (51,31 g, 202,1 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (9,86 g, 13,48 mmol) y KOAc (26,44 g, 269,4 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante



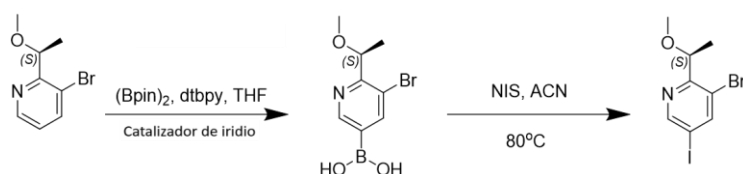
2 h. Después, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0→50 % de EtOAc/éter etílico) proporcionó el producto deseado (60,6 g, 94,0 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: [M + H] calculado para C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 493,32; experimental 493,3

5 **Etapla 4.** A una solución de (S)-3-(1-etil-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (30 g, 60,9 mmol) en tolueno (600 mL), dioxano (200 mL) y H<sub>2</sub>O (200 mL) a temperatura ambiente se añadió (S)-1-((S)-3-(4-bromotiazol-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (43,62 g, 91,4 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (32,23 g, 152,3 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (8,91 g, 12,18 mmol). La  
10 solución resultante se calentó a 70 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se apagó con H<sub>2</sub>O (200 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 1000 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0→90 % EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (39,7 g, 85,4 % de rendimiento). LCMS  
15 (ESI) m/z: [M + H] calculado para C<sub>40</sub>H<sub>54</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 763,39; experimental 763,3.

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

**Etapla 6.** A una solución de ácido (S)-1-((S)-2-((ter-butoxicarbonilo)amino)-3-(4-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)tiazol-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (37,9 g, 50,6 mmol), HOBt (34,19 g, 253,0 mmol) y DIPEA (264,4 mL, 1518 mmol) en DCM (4 L) a 0 °C se añadió EDCI (271,63 g, 1416,9 mmol). La  
mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de  
reacción se apagó con H<sub>2</sub>O y se lavó con HCl 1 M (4 x 1 L). La capa orgánica se separó y se  
30 concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0→70 % EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (30 g, 81,1 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: [M + H] calculado para C<sub>39</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 731,36; experimental 731,3.

**Intermedio 3. Síntesis de (S)-3-bromo-5-yodo-2-(1-metoxietil)piridina**



**Etapla 1.** A una solución agitada de 3-bromo-2-[(1S)-1-metoxietil]piridina (80,00 g, 370,24 mmol, 1,00 equiv) y bis(pinacolato)diboro (141,03 g, 555,3 mmol, 1,50 equiv) en THF (320 mL) se añadió dtbpy (14,91 g, 55,5 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio(I) (7,46 g, 11,1 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 75 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se disolvió en EtOAc (200 mL) y la mezcla se ajustó a pH 10 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40 g) y NaOH (10 g) (masa 4:1) en agua (600 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (800 mL). La fase acuosa se acidificó a pH = 6 con HCl (6 N) para precipitar el sólido deseado y obtener el ácido 5-bromo-6-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-ilborónico (50 g, 52,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>BBrNO<sub>3</sub> 259,0; experimental 260,0.

**Etapla 2.** A una solución agitada de ácido 5-bromo-6-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-ilborónico (23,00 g, 88,5 mmol) en ACN (230 mL) se añadió NIS (49,78 g, 221,2 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante una noche a 80 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se disolvió en DCM (2,1 L) y se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (3 x 500 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (S)-3-bromo-5-yodo-2-(1-metoxietil)piridina (20 g, 66,0 % de rendimiento). LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrINO 340,9; experimental 341,7.

**Intermedio 4. Síntesis de ter-butil ((6S,4S,Z)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato**



31,0 mmol), KOAc (76,26 g, 777,5 mmol), Tolueno (1 L). La solución resultante se agitó durante 2 días a 90 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de alúmina neutra con acetato de etilo/hexano (1:3). La eliminación del disolvente a presión reducida dio (S)-4-(6-(1-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (167 g, crudo) como un sólido amarillo oscuro. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 481,3; experimental 482,1.

**Etapla 3.** En un matraz de base redonda de 3 L purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón, se colocó (S)-4-(6-(1-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato (167 g, 346,9 mmol), 5-bromo-3-[(ter-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-2-yodo-1H-indol (224,27 g, 346,9 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25,38 g, 34,6 mmol), dioxano (600 mL), H<sub>2</sub>O (200 mL), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (184,09 g, 867,2 mmol), Tolueno (200 mL). La solución resultante se agitó durante una noche a 70 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C una vez completada la reacción. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:1). La eliminación del disolvente a presión reducida dio (S)-4-(5-(5-bromo-3-(3-((ter-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (146 g, rendimiento del 48,1 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C<sub>49</sub>H<sub>57</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si 872,3; experimental 873,3.

**Etapla 4.** A una mezcla agitada de (S)-4-(5-(5-bromo-3-(3-((ter-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (146 g, 167,0 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (163,28 g, 501,1 mmol) en DMF (1200 mL) se añadió C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>I (52,11 g, 334,0 mmol) en porciones a 0 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción final se agitó a 25 °C durante 12 h. El producto deseado pudo detectarse por LCMS. La mezcla resultante se diluyó con EA (1 L) y se lavó con salmuera (3 x 1,5 L). Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar (S)-4-(5-(5-bromo-3-(3-((ter-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-etil-1H-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (143 g, crudo) como un sólido amarillo que se usó directamente para el siguiente paso sin más purificación. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C<sub>51</sub>H<sub>61</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si 900,4; experimental 901,4.

**Etapla 5.** A una mezcla agitada de (S)-4-(5-(5-bromo-3-(3-((ter-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-etil-1H-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato (143 g, 158,5 mmol) en DMF (1250 mL) se añadió CsF (72,24 g, 475,5 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 días bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. El producto deseado pudo detectarse por LCMS. La mezcla resultante se diluyó con EA (1 L) y se lavó con salmuera (3 x 1 L). A continuación, la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1/3) para obtener dos atropisómeros de (S)-4-(5-(5-bromo-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo A (38 g, 36 % de rendimiento, RT = 1,677 min en 3 min LCMS(0,1 % FA)) y B (34 g, 34 % de rendimiento, RT = 1,578 min en 3 min LCMS(0,1 % FA)) ambos como sólido amarillo. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 663,2; experimental 662,2.

**Etapas 6.** En un matraz de base redonda de 500 mL y 3 bocas, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (S)-4-(5-(5-bromo-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo A (14 g, 21,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,89 g, 23,21 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,54 g, 2,1 mmol), KOAc (5,18 g, 52,7 mmol), Tolueno (150 mL). La solución resultante se agitó durante 5 h a 90 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1/3) para dar (S)-4-(5-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (12 g, 76,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C<sub>41</sub>H<sub>55</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> 710,4; experimental 711,3.

**Etapas 7.** En un matraz de base redonda de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón, se colocó (S)-4-(5-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (10,8 g, 15,2 mmol), (3S)-1-[(2S)-3-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxilato de metilo (7,98 g, 16,7 mmol), Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub> (0,99 g, 1,52 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (8,06 g, 37,9 mmol), tolueno (60 mL), dioxano (20 mL), H<sub>2</sub>O (20 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a 70 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C. La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (10:1). Se eliminó el disolvente para dar metil (S)-1-((S)-3-(4-(2-(5-(4-((benzoxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-il)tiazol-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (8 g, rendimiento del 50,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C<sub>52</sub>H<sub>68</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>S 980,5; experimental 980,9.

**Etapas 8.** A una mezcla agitada de metil (S)-1-((S)-3-(4-(2-(5-(4-((benzoxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-il)tiazol-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (12 g, 12,23 mmol) en THF (100 mL)/H<sub>2</sub>O (100 mL) se añadió LiOH (2,45 g, 61,1 mmol) bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y la mezcla

resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. El producto deseado pudo detectarse por LCMS. El THF se concentró a presión reducida. El pH de la fase acuosa se acidificó a 5 con HCL (1N) a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida para dar ácido (S)-1-((S)-3-(4-(2-(5-(4-((benzoxi)carbonil)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-il)tiazol-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (10 g, 84,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C<sub>51</sub>H<sub>66</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>S 966,5; experimental 967,0.

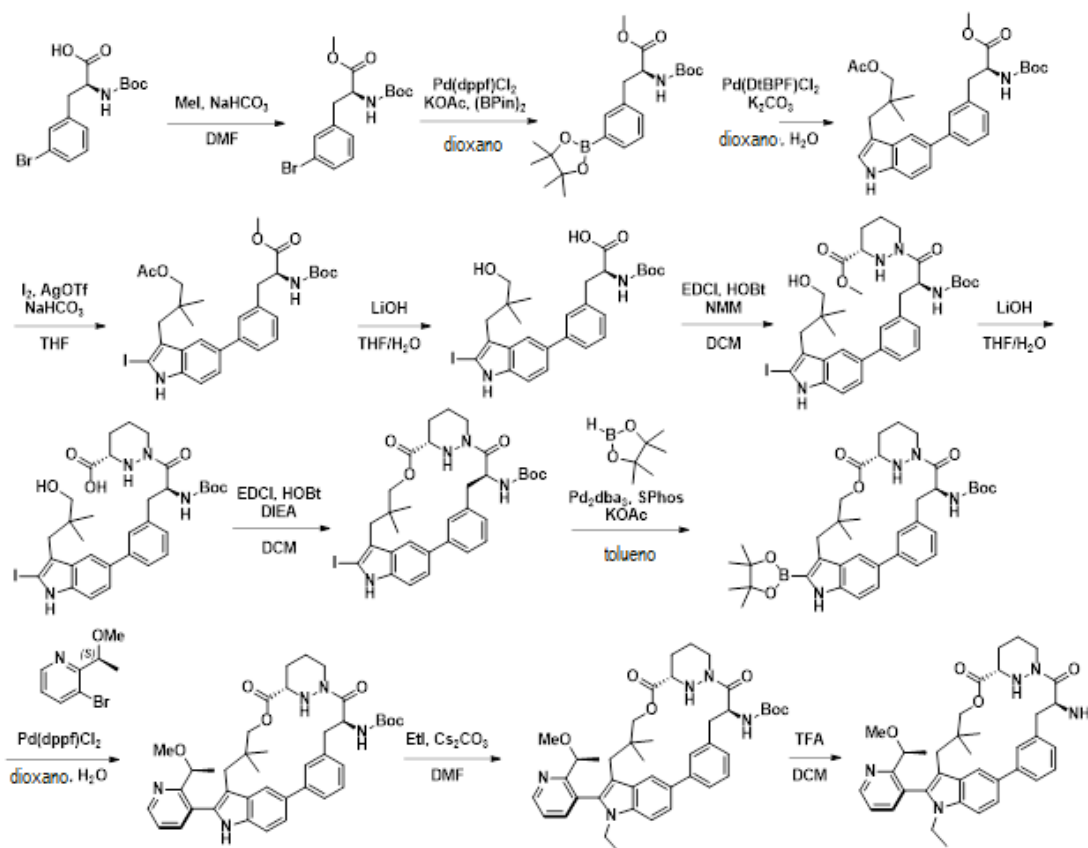
**Etapas 9.** En un matraz de base redonda de 3 L purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ácido (S)-1-((S)-3-(4-(2-(5-(4-(benciloxi)carbonilo)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-il)tiazol-2-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (18 g, 18,61 mmol), ACN (1,8 L), DIEA (96,21 g, 744,4 mmol), EDCI (107,03 g, 558,3 mmol), HOBT (25,15 g, 186,1 mmol). La solución resultante se agitó durante una noche a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío una vez completada la reacción. La solución resultante se diluyó con DCM (1 L). La mezcla resultante se lavó con HCl (3 x 1 L, 1N acuoso). La mezcla resultante se lavó con agua (3 x 1 L). A continuación, la capa orgánica se concentró y el residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:1). La eliminación del disolvente a presión reducida dio bencil 4-(5-((6<sup>3</sup>S,4S,Z)-4-((ter-butoxicarbonilo)amino)-1<sup>1</sup>-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloafan-12-il)-6-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato (10,4 g, 54,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C<sub>51</sub>H<sub>64</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>S 948,5; experimental 949,3.

**Etapas 10.** En un matraz de base redonda de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó el bencil 4-(5-((6<sup>3</sup>S,4S,Z)-4-((ter-butoxicarbonilo)amino)-11-etil-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-12-il)-6-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato (10,40 g, 10,9 mmol), Pd(OH)<sub>2</sub>/C (5 g, 46,9 mmol), MeOH (100 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C bajo una atmósfera de 2 atm de H<sub>2</sub>. Los sólidos se filtraron y la torta del filtro se lavó con MeOH (3 x 100 mL). A continuación, la fase orgánica combinada se concentró a presión reducida para dar ter-butil ((6<sup>3</sup>S,4S,Z)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato (8,5 g, 90,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI): m/z [M+H] calculado para C<sub>43</sub>H<sub>58</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>S 814,4; experimental 815,3.

**Etapas 11.** En un matraz de base redonda de 1000 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ter-butil ((6<sup>3</sup>S,4S,Z)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(piperazin-

1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato (8,5 g, 10,4 mmol), MeOH (100 mL), AcOH (1,88 g, 31,2 mmol) y se agitó durante 15 min. Después se añadió HCHO (1,88 g, 23,15 mmol, solución acuosa al 37 %) y NaBH<sub>3</sub>CN (788 mg, 12,5 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C. La mezcla resultante se apagó con 100 mL de agua y se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. La solución resultante se diluyó con 300 mL de DCM. La mezcla resultante se lavó con agua (3 x 100 mL). La eliminación del disolvente dio ter-butil ((6<sup>3</sup>S,4<sup>5</sup>S,Z)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-tiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato (8,2 g, 90,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>44</sub>H<sub>60</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>S 828,4; experimental 829,3.

**Intermedio 5. Síntesis de (6<sup>3</sup>S,4<sup>5</sup>S)-4-amino-1<sup>1</sup>-etil-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicoundecafan-5,7-diona**



15

**Etapas 1.** A una solución de ácido (2S)-3-(3-bromofenil)-2-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]propanoico (100 g, 290 mmol) en DMF (1 L) a temperatura ambiente se añadió NaHCO<sub>3</sub> (48,8 g, 581,1 mmol) y MeI (61,9 g, 435,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y luego se neutralizó con H<sub>2</sub>O (1 L) y se extrajo con EtOAc (3 x 1 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera (3 x 500 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (13 % EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto final (109 g, crudo). LCMS (ESI) *m/z* [M+Na] calculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>4</sub> 380,05; experimental: 380,0.

5 **Etapla 2.** A una solución agitada de metil (2*S*)-3-(3-bromofenil)-2-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]propanoato (108 g, 301,5 mmol) y bis(pinacolato)diboro (99,53 g, 391,93 mmol) en dioxano (3,2 L) se añadió KOAc (73,97 g, 753,70 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (22,06 g, 30,15 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 3 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (2 x 3 L). Las capas orgánicas combinadas se  
10 lavaron con salmuera (3 x 800 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5 % EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto (96 g, 78,6 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* [M+Na] calculado para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>BNO<sub>6</sub> 428,22; experimental: 428,1.

**Etapla 3.** A una mezcla de metil (2*S*)-2-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-  
15 1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propanoato (94 g, 231,9 mmol) y acetato de 3-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (75,19 g, 231,93 mmol) en dioxano (1,5 L) y H<sub>2</sub>O (300 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (64,11 g, 463,85 mmol) y Pd(DtBPF)Cl<sub>2</sub> (15,12 g, 23,19 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 2 L) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 600 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
20 se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20 % EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto (130 g, crudo). LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> 523,28; experimental: 523,1.

**Etapla 4.** A una solución de metil (2*S*)-3-(3-[3-(3-(acetiloxi)-2,2-dimetilpropil]-1*H*-indol-5-il]fenil)-2-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]propanoato (95,0 g, 181,8 mmol) y yodo (36,91 g, 145,41  
25 mmol) en THF (1 L) a -10 °C se añadió AgOTf (70,0 g, 272,7 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (22,9 g, 272,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y luego se neutralizó por adición de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> sat. ac. (100 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 1 L) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 500 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna  
30 de gel de sílice (50 % EtOAc/éter de petróleo) para dar metil (S)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-yodo-1*H*-indol-5-il)fenil)-2-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]propanoato (49,3 g, 41,8 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 649,18; experimental: 649,1.

**Etapla 5:** A una solución de metil (2*S*)-3-(3-[3-(3-(acetiloxi)-2,2-dimetilpropil]-2-yodo-1*H*-indol-  
35 5-il]fenil)-2-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]propanoato (60 g, 92,5 mmol) en THF (600 mL) se añadió una solución de LiOH•H<sub>2</sub>O (19,41 g, 462,5 mmol) en H<sub>2</sub>O (460 mL). La solución resultante se agitó



durante la noche y luego el pH se ajustó a 6 con HCl (1 M). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 500 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto (45 g, 82,1 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* [M+Na] calculado para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> 615,13; experimental: 615,1.

**Etapla 6:** A una solución de ácido (2*S*)-2-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]-3-[3-[3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-yodo-1*H*-indol-5-il]fenil]propanoico (30 g, 50,6 mmol) y metil (3*S*)-1,2-diazinan-3-carboxilato (10,9 g, 75,9 mmol) en DCM (400 mL) se añadió NMM (40,97 g, 405,08 mmol), HOBT (2,05 g, 15,19 mmol) y EDCI (19,41 g, 101,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y luego la mezcla se lavó con NH<sub>4</sub>Cl sat. ac. (2 x 200 mL) y salmuera (2 x 200 mL) y la mezcla se lavó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto (14 g, 38,5 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C<sub>33</sub>H<sub>43</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> 718,23; experimental: 719,4.

**Etapla 7:** A una solución de metil (*S*)-1-[(*S*)-2-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]-3-(3-[3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-yodo-1*H*-indol-5-il]fenil)propanoil]hexahidropiridazin-3-carboxilato (92 g, 128,0 mmol) en THF (920 mL) a 0 °C se añadió una solución de LiOH•H<sub>2</sub>O (26,86 g, 640,10 mmol) en H<sub>2</sub>O (640 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego se concentró a presión reducida para dar el producto (90 g, crudo). LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> 705,22; experimental: 705,1.

**Etapla 8:** A una solución de ácido (3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]-3-[3-[3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-yodo-1*H*-indol-5-il]fenil]propanoil]-1,2-diazinan-3-carboxílico (90 g, 127,73 mmol) en DCM (10 L) a 0 °C se añadió HOBt (34,52 g, 255,46 mmol), DIPEA (330,17 g, 2554,62 mmol) y EDCI (367,29 g, 1915,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y luego se concentró a presión reducida. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 2 L) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 1 L), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50 % EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto (70 g, 79,8 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 687,21; experimental: 687,1.

**Etapla 9:** Un matraz de base redonda de 1 litro se cargó con *ter*-butil ((6<sup>3</sup>*S*,4*S*)-1<sup>2</sup>-yodo-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicoundecafan-4-il)carbamato (22,0 g, 32,042 mmol), tolueno (300,0 mL), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3,52 g, 3,845 mmol), S-Phos (3,95 g, 9,613 mmol) y KOAc (9,43 g, 96,127 mmol) a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (26,66 g, 208,275 mmol) gota a gota con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 3 h a 60 °C. La mezcla resultante se filtró y la torta filtrante se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida y te remaining residue se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

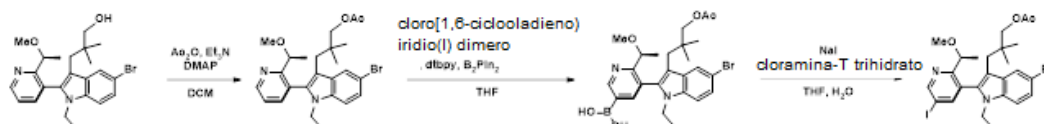
para obtener el producto (22 g, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI)  $m/z$  [M + H] calculado para  $C_{38}H_{51}BN_{4}O_7$  687,3; experimental: 687,4.

**Etap 10:** Una mezcla de *ter*-butil ((6<sup>3</sup>S,4S)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1<sup>2</sup>-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloundecafan-4-il)carbamato (2,0 g, 2,8 mmol), 3-bromo-2-[(1S)-1-metoxietil]piridina (0,60 g, 2,8 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,39 g, 0,5 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,2 g, 6,0 mmol) en dioxano (50 mL) y H<sub>2</sub>O (10 mL) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto (1,5 g, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI)  $m/z$  [M + H] calculado para  $C_{40}H_{49}N_{5}O_6$  695,4; experimental: 696,5.

**Etap 11:** A una solución de *ter*-butil ((6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil) piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloundecafan-4-il) carbamato (20 g, 28,7 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18,7 g, 57,5 mmol) en DMF (150 mL) a 0 °C se añadió una solución de Etl (13,45 g, 86,22 mmol) en DMF (50 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 35 °C y luego se diluyó con H<sub>2</sub>O (500 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto (4,23 g, 18,8 % de rendimiento) y el atropisómero (5,78 g, 25,7 % de rendimiento) en forma de sólidos. LCMS (ESI)  $m/z$  [M + H] calculado para  $C_{42}H_{53}N_{5}O_6$  724,4; experimental: 724,6.

**Etap 12:** Una mezcla de *ter*-butil ((6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>1</sup>-etil-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenocicloundecafan-4-il)carbamato (1,3 g, 1,7 mmol) en TFA (10 mL) y DCM (20 mL) se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener el producto (1,30 g, crudo) en forma de un sólido. LCMS (ESI)  $m/z$  [M + H] calculado para  $C_{37}H_{45}N_{5}O_4$  623,3; experimental: 624,4.

**Intermedio 6: Síntesis de (S)-3-(5-bromo-1-etil-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato**



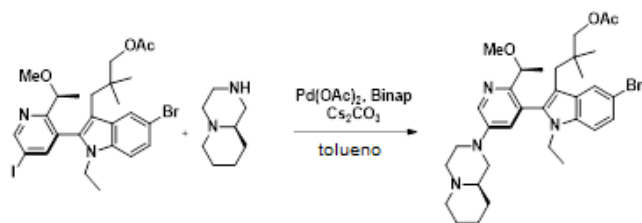
**Etap 1.** A una solución agitada de (S)-3-(5-bromo-1-etil-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-

indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (100 g, 224,517 mmol) y Et<sub>3</sub>N (45,44 g, 449,034 mmol) en DCM (1 L) se añadió DMAP (2,74 g, 22,452 mmol) y Ac<sub>2</sub>O (27,50 g, 269,420 mmol) en porciones a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida luego se diluyó con EtOAc (1000 mL). La mezcla resultante se lavó con 1M HCl (500 mL) luego se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (500 mL) y salmuera (500 mL) se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por trituración con éter de petróleo (500 mL) para obtener el producto (93,3 g, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 487,16; experimental: 489,2

**Etapla 2.** A una solución agitada de (S)-3-(5-bromo-1-etil-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (93,3 g, 191,409 mmol) y B<sub>2</sub>PIN<sub>2</sub> (72,91 g, 287,113 mmol) en THF (370 mL) se añadió dtbpi (7,71 g, 28,711 mmol) y cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio(I) dímero (6,43 g, 9,570 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 75 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para obtener el producto (190 g, crudo) en forma de un aceite. LCMS(ESI) *m/z* [M + H]; calculado para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>BBrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 531,17; experimental: 533,3.

**Etapla 3.** A una solución agitada de ácido (S)-(5-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-5-bromo-1-etil-1H-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)borónico (110 g, 207,059 mmol) y cloramina-T trihidrato (349,96 g, 1242,354 mmol) en THF (550 mL) se añadió una solución de NaI (186,22 g, 1242,354 mmol) en H<sub>2</sub>O (225 mL) en porciones a 0 °C bajo una atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 50 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se concentró a presión reducida luego se lavó con CHCl<sub>3</sub> (500 mL). La mezcla resultante se filtró, la torta filtrante se lavó con CHCl<sub>3</sub> (3 x 250 mL). El filtrado se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (500 mL), se lavaron con salmuera (2 x 200 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

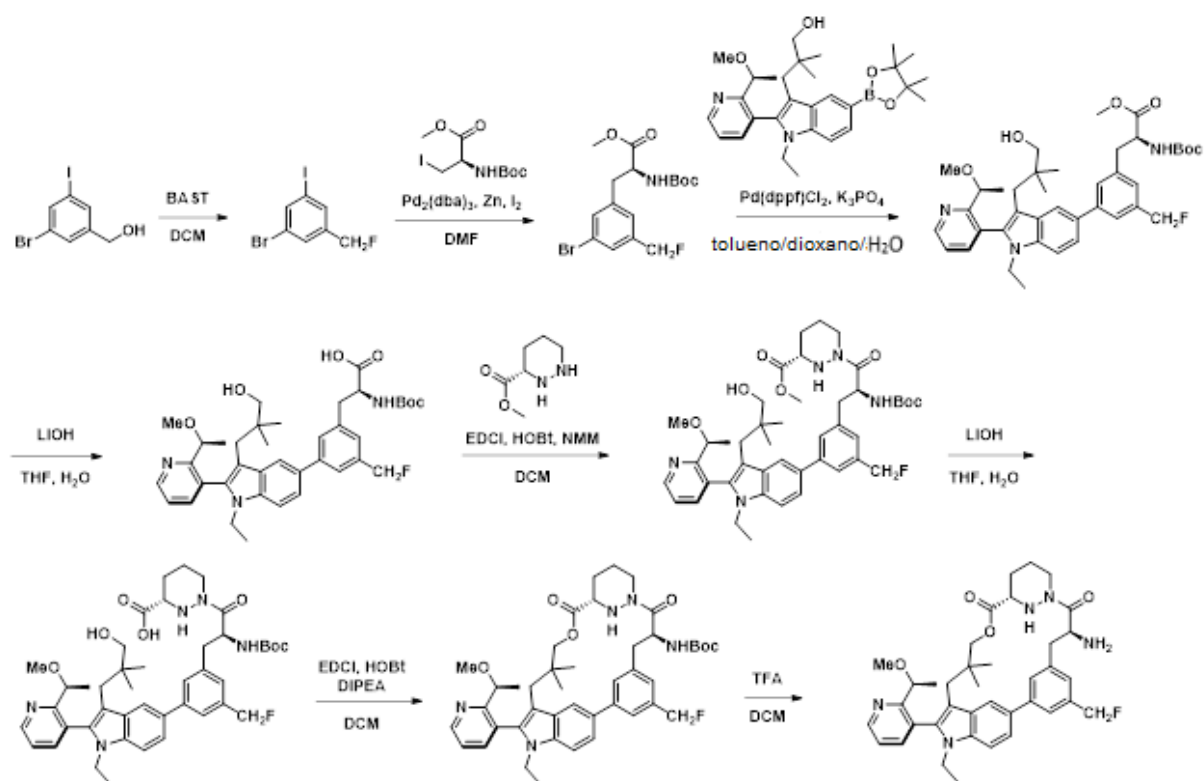
**Intermedio 7: Síntesis de 3-(5-bromo-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato**



**Etapla 1.** A una solución agitada de 3-(5-bromo-1-etil-2-{5-yodo-2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (9 g, 14,674 mmol), (R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina

(2,469 g, 17,609 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (11,9523 g, 36,685 mmol,) y BINAP (456,85 mg, 0,734 mmol) en tolueno (63 mL) se añadió  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (329,44 mg, 1,467 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 6 h a 100 °C. Después de filtrar, la torta filtrante se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (8 % MeOH/DCM) para obtener el producto (6 g, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{BrN}_4\text{O}_3$ : 625,28; experimental: 627,4.

**Intermedio 8. Síntesis de (6<sup>3</sup>S,4S)-4-amino-11-etil-25-(fluorometil)-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencencicloudenocafan-5,7-diona**



**Etapla 1.** A una solución de (3-bromo-5-yodofenil)metanol (175,0 g, 559,227 mmol) en DCM (2 L) se añadió BAST (247,45 g, 1118,454 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. ac. a 0 °C. Las capas orgánicas se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 700 mL) y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (3 % EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (120 g, 68 % de rendimiento).

**Etapla 2.** En un matraz de base redonda de 3 bocas de 1000 mL se añadió polvo de Zn (32,40 g,

495,358 mmol) en DMF (350,0 mL) e  $I_2$  (967,12 mg, 3,810 mmol). A la mezcla se añadió una solución de (2R)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-yodopropanoato de metilo (27,0 g, 82,03 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla se calentó a 30 °C durante 10 min. A continuación se añadió a la mezcla una solución de (2R)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-yodopropanoato de metilo (54,0 g, 164,07 mmol) en DMF (20 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se filtró. La solución resultante se añadió a una mezcla de 1-bromo-3-(fluorometil)-5-yodobenceno (60 g, 190,522 mmol), tris(furano-2-il)fosfano (2,65 g, 11,431 mmol) y  $Pd_2(dba)_3$  (3,49 g, 3,810 mmol) en DMF (400 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 10 min y luego se retiró el baño de aceite. La mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 1 h hasta que la temperatura se enfrió a 50 °C. La reacción se apagó con  $NH_4Cl$  acuoso (3000 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 1000 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x 1000 mL) y se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (9 % EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (45 g, 60 % de rendimiento).

**Etapla 3.** Una mezcla de (2S)-3-[3-bromo-5-(fluorometil)fenil]-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanoato de metilo (75,28 g, 192,905 mmol), (S)-3-(1-etil-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (95 g, 192,905 mmol),  $Pd(dppf)Cl_2$  (14,11 g, 19,291 mmol) y  $K_2CO_3$  (53,32 g, 385,810 mmol) en dioxano (900 mL) y  $H_2O$  (180 mL) se agitó durante 2 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se diluyó con  $H_2O$ . La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 1200 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $H_2O$  (3 x 500 mL) y se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (50 % EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (105 g, 80 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: [M + H] calculado para  $C_{39}H_{50}FN_{30}O_6$ : 676,38; experimental 676,1.

**Etapla 4.** A una solución agitada de (S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-5-(fluorometil)fenil)propanoato de metilo (108 g, 159,801 mmol) en THF (500 mL) se añadió una solución de  $LiOH \cdot H_2O$  (11,48 g, 479,403 mmol) en  $H_2O$  (500 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C y luego se acidificó a pH 6 con HCl 1 M (acuoso). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 800 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x 200 mL) y se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (101 g, crudo). LCMS (ESI) m/z: [M + H] calculado para  $C_{38}H_{48}FN_{30}O_6$ : 662,36; experimental 662,1.

**Etapla 5.** A una solución agitada de ácido (S)-2-((ter-butoxicarbonilo)amino)-3-(3-(1-etil-3-(3-

hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-5-(fluorometil)fenil)propanoico (103 g, 155,633 mmol) y NMM (157,42 g, 1556,330 mmol) en DCM (1200 mL) se añadió metil (3S)-1,2-diazinano-3-carboxilato (33,66 g, 233,449 mmol), HOBT (10,51 g, 77,816 mmol) y EDCI (59,67 g, 311,265 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Las capas orgánicas se lavaron con HCl 0,5 M (2 x 1000 mL) y salmuera (2 x 800 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50 % EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (103 g, 83 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: [M + H] calculado para C<sub>44</sub>H<sub>58</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>: 788,44; experimental 788,1.

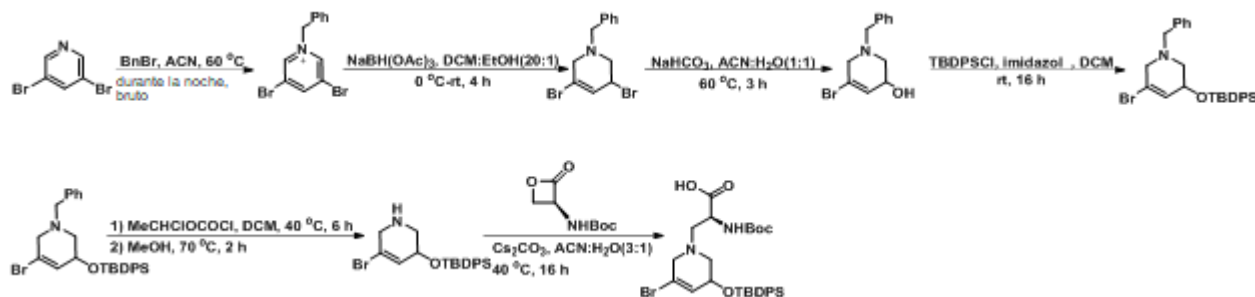
**Etapa 6.** A una solución agitada de (S)-1-((S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-5-(fluorometil)fenil)propanoilo) de hexahidropiridazin-3-carboxilato (103 g, 130,715 mmol) en THF (700 mL) se añadió una solución de LiOH•H<sub>2</sub>O (27,43 g, 653,575 mmol) en H<sub>2</sub>O (700 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C y luego se neutralizó a pH 6 con HCl 1 M. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 800 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 600 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (101 g, crudo). LCMS (ESI) m/z: [M + H] calculado para C<sub>43</sub>H<sub>56</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>: 774,43; experimental 774,1.

**Etapa 7.** A una solución agitada de ácido (S)-1-((S)-2-((ter-butoxicarbonilo)amino)-3-(3-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-5-(fluorometil)fenil)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (101 g, 130,50 mmol) en DCM (5500 mL) se añadió DIPEA (227,31 mL, 1305,0 mmol) y HOBT (88,17 g, 652,499 mmol), y EDCI (375,26 g, 1957,498 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con HCl 0,5 M (2 x 2000 mL), salmuera (2 x 2000 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50 % EtOAc/éter de petróleo) para obtener el producto deseado (68 g, 65 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: [M + H] calculado para C<sub>43</sub>H<sub>54</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 756,42; experimental 756,4.

**Etapa 8.** A una solución agitada de ter-butil ((6S,4S)-11-etil-25-(fluorometil)-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencencicloudenecafan-4-il)carbamato (350 mg, 0,403 mmol) en DCM (4 mL) se añadió TFA (1,50 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y luego se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (600 mg, crudo). LCMS (ESI) m/z: [M + H] calculado para C<sub>38</sub>H<sub>46</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 656,36; experimental 656,4.

**Intermedio 9. Síntesis de (3S)-1-((2S)-3-(5-bromo-3-((terc-butildifenilsilil)oxi)-3,6-**

**dihidropiridin-1(2H)-il)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo**



**Etapas 1.** Se agregó BnBr (51,9 g, 303,9 mmol, 1,5 equiv) gota a gota a una solución agitada de 3,5-dibromopiridina (48 g, 202,6 mmol, 1 equiv) en ACN (480 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 °C y luego se concentró a presión reducida para proporcionar 1-bencil-3,5-dibromopiridin-1-ol (76 g, bruto) como un sólido blanco. ESI-MS  $m/z$  = 325,9  $[M]^+$ , 327,9  $[M+2]^+$ , 329,9  $[M+4]^+$ ; se calculó MW: 325,9

**Etapas 2.** Se agregó  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (129,2 g, 609,7 mmol, 5 equiv) en porciones a una mezcla agitada de 1-bencil-3,5-dibromopiridin-1-ol (40 g, 121,9 mmol, 1,00 equiv) en DCM (400 mL) y EtOH (80 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente en atmósfera de argón, después de lo cual se agregó salmuera saturada (3x40 mL). La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4x50 mL), se secó en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 1-bencil-3,5-dibromo-1,2,3,6-tetrahidropiridina (19,1 g, 47,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ESI-MS  $m/z$  = 330,2  $[M+H]^+$ , 332,2  $[M+H+2]^+$ , 334,2  $[M+H+4]^+$ ; se calculó MW: 328,9.

**Etapas 3.** Se agregó  $\text{NaHCO}_3$  (22,08 g, 262,800 mmol, 5 equiv) en porciones a una mezcla agitada de 1-bencil-3,5-dibromo-1,2,3,6-tetrahidropiridina (17,4 g, 52,6 mmol, 1,0 equiv) en ACN (87 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (87 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 60 °C en atmósfera de argón. Luego, la mezcla se diluyó con salmuera (300 mL) y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (4 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 1-bencil-5-bromo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol (10 g, 70,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ESI-MS  $m/z$  = 268,1  $[M+H]^+$ ; se calculó MW: 267,0.

**Etapas 4.** Se agregó TBDPSCI (15,4 g, 55,9 mmol, 1,5 equiv) gota a gota a una mezcla agitada de imidazol (5,1 g, 74,6 mmol, 2 equiv) y 1-bencil-5-bromo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol (10 g, 37,3 mmol, 1,01 equiv) en DCM (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de argón y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar 1-bencil-5-bromo-3-

((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (18 g, 95,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ESI-MS  $m/z$  = 506,4  $[M+H]^+$ ; se calculó MW: 505,1.

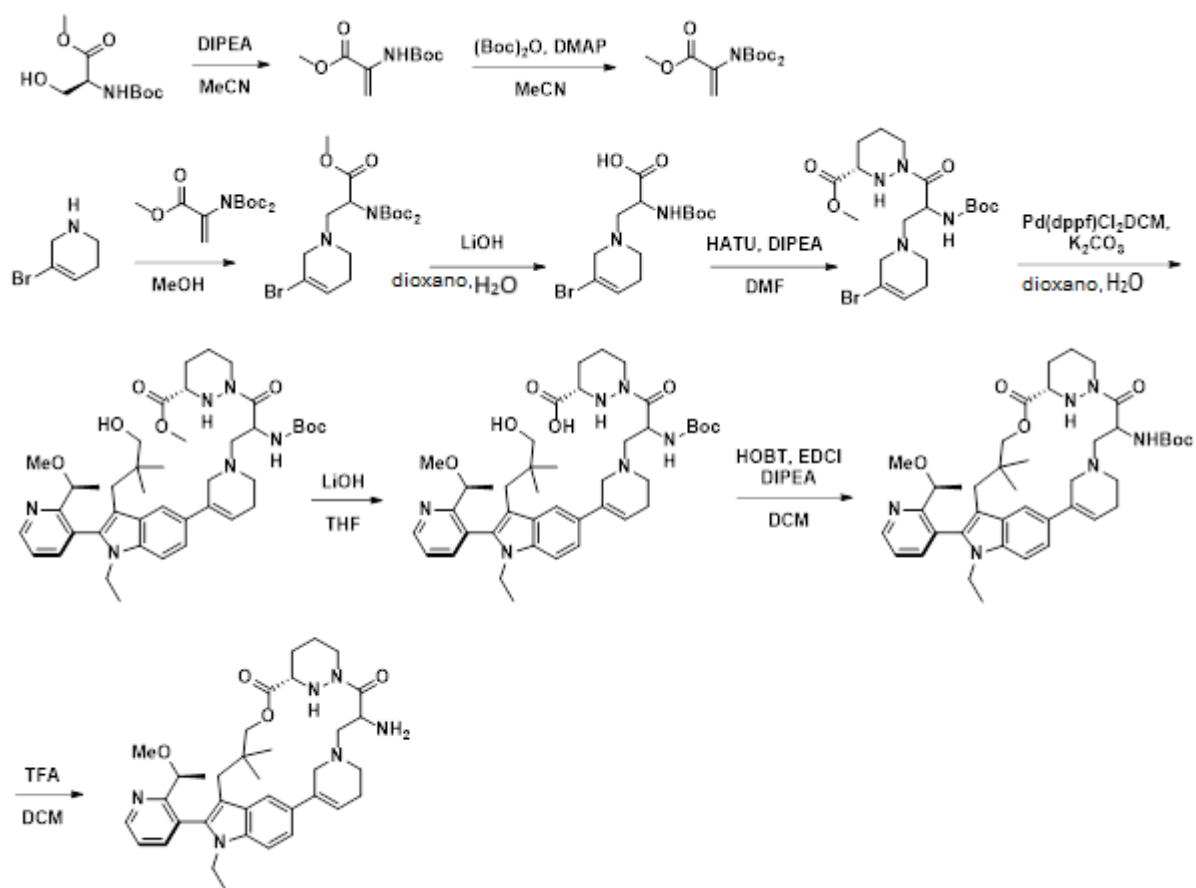
**Etapa 5.** Se agregó cloroformiato de 2-cloroetilo (13,2 g, 92,4 mmol, 4 equiv) gota a gota a una solución agitada de 1-bencil-5-bromo-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (11,7 g, 23,1 mmol, 1,0 equiv) en DCM (1,2 L) a 0 °C en atmósfera de argón. Se agitó la mezcla resultante durante 4 horas a 40 °C en atmósfera de argón y se concentró a presión reducida. Luego, se agregó MeOH (1,2 L) gota a gota a temperatura ambiente en atmósfera de argón y se agitó durante 2 horas a 70 °C en atmósfera de argón, después de lo cual se concentró la mezcla resultante a presión reducida. El residuo restante se purificó mediante cromatografía para proporcionar 5-bromo-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (6,2 g, 64,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ESI-MS  $m/z$  = 416,2  $[M+H]^+$ ; se calculó MW: 415,1.

**Etapa 6.** Se agregaron (S)-(2-oxooxetan-3-il)carbamato de *tert*-butilo (6,1 g, 32,4 mmol, 1,2 equiv) y  $CS_2CO_3$  (21,9 g, 67,5 mmol, 2,5 equiv) a una solución agitada de 5-bromo-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (11,2 g, 26,9 mmol, 1,0 equiv) en ACN (90 mL) y  $H_2O$  (30 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante durante 4 h a 40 °C y se concentró a presión reducida. El residuo restante se purificó mediante cromatografía para proporcionar ácido (2S)-3-(5-bromo-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (11,2 g, 68,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS  $m/z$  = 603,0  $[M+H]^+$ ; se calculó MW: 602,2.

**Etapa 7.** Se agregaron DIEA (47,5 g, 367,1 mmol, 40 equiv), (S)-hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (1,9 g, 13,8 mmol, 1,5 equiv) y CIP (3,3 g, 11,9 mmol, 1,3 equiv) a una solución agitada de ácido (2S)-3-(5-bromo-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (5,5 g, 9,2 mmol, 1 equiv) en DCM (55 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C. Luego, la mezcla se diluyó con salmuera (500 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía para proporcionar (3S)-1-((2S)-3-(5-bromo-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (2,2 g, 32,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS  $m/z$  = 729,1  $[M+H]^+$ ; se calculó MW: 728,3.

**Intermedio 10. Síntesis de (63S)-4-amino-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridincicloudenecafan-5,7-diona**





**Etapla 1.** A una solución de (ter–butoxicarbonil)–L–serinato de metilo (10 g, 45 mmol) en MeCN anhidro (150 mL), se añadió DIPEA (17 g, 137 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 2 h para dar el producto en solución. LCMS (ESI) m/z [M + Na] calculado para C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> 201,1; experimental: 224,1.

**Etapla 2.** A una solución de 2–((ter–butoxicarbonilo)amino)acrilato de metilo (12 g, 60 mmol) en MeCN anhidro (150 mL) a 0 °C, se añadió DMAP (13 g, 90 mmol) y (Boc)<sub>2</sub>O (26 g, 120 mmol). La reacción se agitó durante 6 h, luego se apagó con H<sub>2</sub>O (100 mL) y se extrajo con DCM (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto (12,5 g, 65 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI) m/z [M + Na] calculado para C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub> 301,2; experimental: 324,1.

**Etapla 3.** A una mezcla de 5–bromo–1,2,3,6–tetrahidropiridina (8,0 g, 49 mmol) en MeOH (120 mL) bajo una atmósfera de Ar se añadió 2–{bis[(ter–butoxi)carbonil]amino}prop–2–enoato de metilo (22 g, 74 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h, después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto (12 g, 47 % de rendimiento) como aceite. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> 462,1;

experimental: 463,1.

**Etapa 4.** A una mezcla de 2-(bis(ter-butoxicarbonilo)amino)-3-(5-bromo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoato de metilo (14 g, 30 mmol) en dioxano (30 mL) y H<sub>2</sub>O (12 mL) se añadió LiOH (3,6 g, 151 mmol). La mezcla se calentó a 35 °C y se agitó durante 12 h, después se añadió HCl 1M y se ajustó el pH a ~3-4. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 300 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto (10 g, 85 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 348,1; experimental: 349,0.

**Etapa 5.** A una mezcla de ácido 3-(5-bromo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoico (10 g, 30 mmol), DIPEA (12 g, 93 mmol) y metil (3S)-1,2-diazinano-3-carboxilato (5,4 g, 37 mmol) en DMF (100 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de Ar se añadió HATU (13 g, 34 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, después se añadió H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el producto (9,0 g, 55 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 474,1; experimental: 475,1.

**Etapa 6.** Una mezcla de (3S)-1-(3-(5-bromo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (9,0 g, 18 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,5 g, 32 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (1,4 g, 2 mmol), 3-(1-etil-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (9,8 g, 20 mmol) en dioxano (90 mL) y H<sub>2</sub>O (10 mL) bajo una atmósfera de Ar se calentó a 75 °C y se agitó durante 2 h. Se añadió H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto (4,0 g, 25 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para C<sub>42</sub>H<sub>60</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub> 760,5; experimental: 761,4.

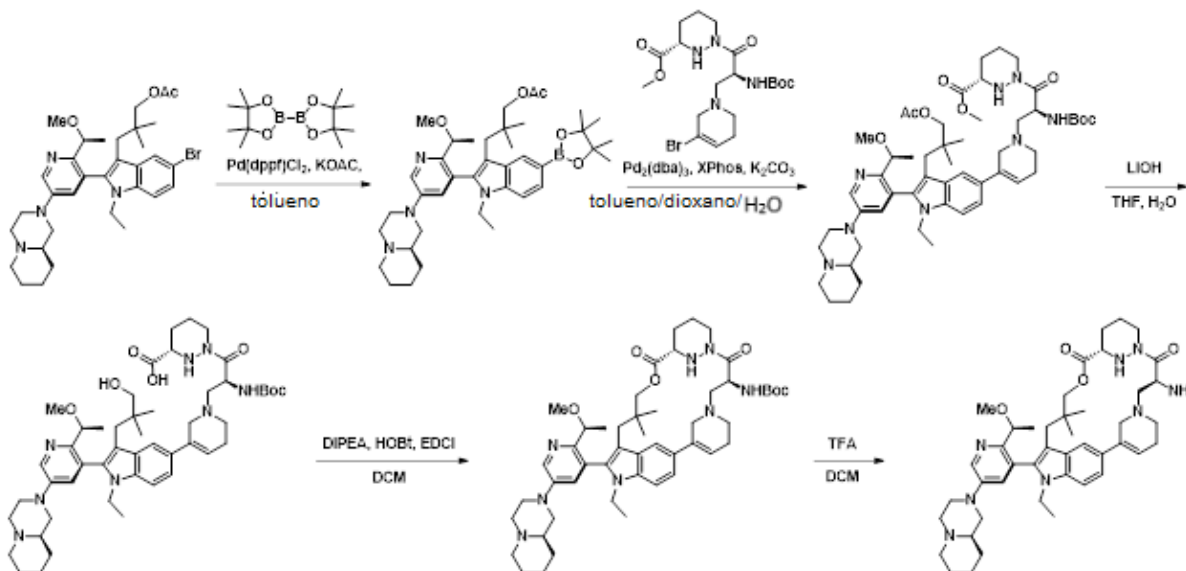
**Etapa 7.** A una mezcla de (3S)-1-(2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (4,1 g, 5,0 mmol) en THF (35 mL) a 0 °C se añadió LiOH (0,60 g, 27 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h, después se añadió HCl 1M para ajustar el pH a ~6-7 y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto (3,6 g, 80 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para C<sub>41</sub>H<sub>58</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub> 746,4; experimental: 747,4.

**Etapa 8.** A una mezcla de ácido (3S)-1-(2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-

il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (3,6 g, 5,0 mmol) y DIPEA (24 g, 190 mmol) en DCM (700 mL) bajo una atmósfera de Ar se añadió EDCI•HCl (28 g, 140 mmol) y HOBt (6,5 g, 50 mmol). La mezcla se calentó a 30 °C y se agitó durante 16 h a 30 °C, después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 200 mL), salmuera (200 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto (1,45 g, 40 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para C<sub>41</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> 728,4; experimental: 729,4.

**Etap 9,** A una mezcla de ter-butil ((63S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridincicloudenacafan-4-il)carbamato (130 mg, 0,20 mmol) en DCM (1,0 mL) a 0 °C se añadió TFA (0,3 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, después se concentró a presión reducida para dar el producto, que se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificación. LCMS (ESI) m/z [M + H] calculado para C<sub>36</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 628,4; experimental: 629,4.

**Intermedio 11. Síntesis de (63S,4S)-4-amino-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridincicloudenacafan-5,7-diona**



**Etap 1.** A una solución agitada de 3-(5-bromo-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (1 g, 1,598 mmol) y B<sup>2</sup>Pin2 (0,81 g, 3,196 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió KOAc (0,39 g, 3,995 mmol) y

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,12 g, 0,16 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se alcalinizó a pH 8 con NaHCO<sub>3</sub> sat. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 40 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 40 mL) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (2 % MeOH/DCM) para obtener el producto (0,9 g, 83 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C<sub>39</sub>H<sub>57</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 673,45; experimental: 673,6

**Etapla 2.** A una solución agitada de 3-(1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)piridin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil acetato (0,9 g, 1,338 mmol), metil (3*S*)-1-[(2*S*)-3-(3-bromo-5,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-2-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]propanoil]-1,2-diazinan-3-carboxilato (1,02 g, 2,141 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,46 g, 3,345 mmol) y X-Phos (0,26 g, 0,535 mmol) en tolueno (13,5 mL), dioxano (90 mL) y H<sub>2</sub>O (4,5 mL) se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,37 g, 0,401 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a 70 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla luego se alcalinizó a pH 8 con NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (2 % MeOH/DCM) para obtener el producto (1,1 g, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C<sub>52</sub>H<sub>76</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>: 941,59; experimental: 941,8

**Etapla 3.** A una solución agitada de metil (S)-1-((S)-3-(5-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (1,1 g, 1,169 mmol) en THF (8 mL) se añadió una solución de LiOH (0,14 g, 5,845 mmol) en H<sub>2</sub>O (8 mL) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla luego se acidificó en pH 6 con HCl conc. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto (1,0 g, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido, que se usó en la siguiente etapa directamente sin ulterior purificación. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C<sub>49</sub>H<sub>72</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub>: 885,56; experimental: 885,5

**Etapla 4.** A una solución agitada de ácido (S)-1-((S)-2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (1,0 g, 1,13 mmol) y HOBt (0,76 g, 5,65 mmol) en DCM (100 mL) se añadió EDC•HCl (6,06 g, 31,64 mmol) y DIPEA (5,11 g, 39,55 mmol) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla luego se alcalinizó a pH 8 con NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y las

capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (3 % MeOH/DCM) para obtener el producto (650 mg, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C<sub>49</sub>H<sub>70</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>:

867,55; experimental: 867,5

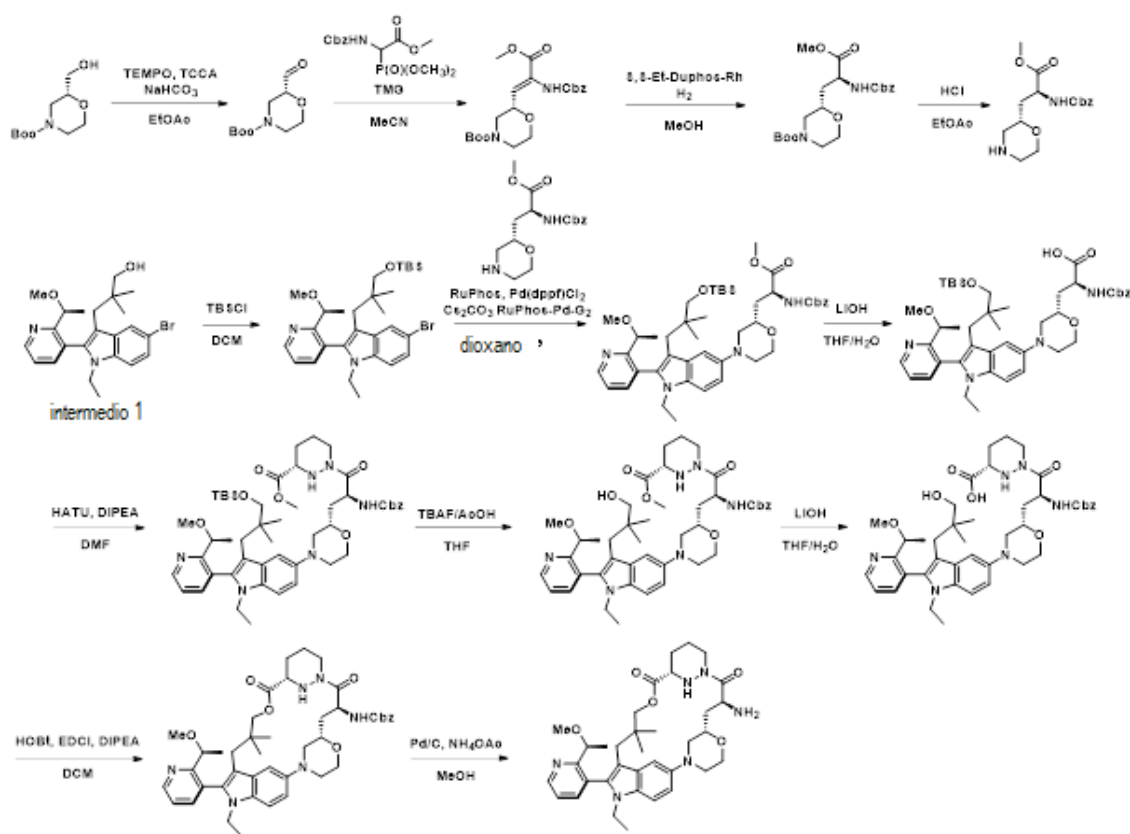
**Etapla 5.** A una solución agitada de *ter*-butil ((6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>1</sup>-etil-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-

2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>*H*-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-

piridinacicloundecafan-4-il)carbamato (300 mg, 0,346 mmol) en DCM (3 mL) se añadió TFA (3 mL) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla luego se alcalinizó a pH 8 con NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto (260 mg, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido, que se usó en la

siguiente etapa directamente sin ulterior purificación. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C<sub>44</sub>H<sub>62</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>: 767,50; experimental: 767,2.

**Intermedio 12. Síntesis de (2<sup>2</sup>S,6<sup>3</sup>S,4S)-4-amino-1<sup>1</sup>-etil-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>*H*-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloundecafan-5,7-diona**



**Etapla 1:** A una solución de *ter*-butil (2*R*)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il formiato (50 g, 230 mmol) en EtOAc (1 L) se añadió TEMPO (715 mg, 4,6 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (58 g, 690 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta -50 °C, luego TCCA (56 g, 241 mmol) en EtOAc (100 mL) se añadió gota a gota durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 5 °C durante 2 h, luego se neutralizó con 10 % Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (200 mL) y se agitó durante 20 min. La mezcla resultante se filtró y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener el producto (50 g, crudo) en forma de un aceite.

**Etapla 2:** A una solución de *ter*-butil (2*R*)-2-formilmorfolin-4-il formiato (49 g, 153 mmol) y metil 2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-2-(dimetoxifosforil)acetato (60 g, 183 mmol) en MeCN (300 mL) se añadió tetrametilguanidina (35 g, 306 mmol) a 0-10 °C. La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 30 min luego se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 mL) y se lavó con 10 % de ácido cítrico (200 mL) y 10 % de NaHCO<sub>3</sub> ac. (200 mL). La fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto (36 g, 90 % de rendimiento) en forma de sólido.

LCMS (ESI)  $m/z$  [M + Na] calculado para  $C_{21}H_{28}N_{2}O_4$  420,2; experimental: 443,1

**Etapas 3:** A una solución de *ter*-butil (S,Z)-2-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)morfolin-4-carboxilato (49 g, 0,12 mol) en MeOH (500 mL) se añadió (S,S)-Et-DUPHOS-Rh (500 mg, 0,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de  $H_2$  (60 psi) durante 48 h. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto (44 g, 90 % de rendimiento) en forma de sólido. LCMS (ESI)  $m/z$  [M + Na] calculado para  $C_{21}H_{30}N_{2}O_7$  422,2; experimental: 445,2.

**Etapas 4:** A una solución agitada de *ter*-butil (S)-2-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metoxi-3-oxopropil)morfolin-4-carboxilato (2,2 g, 5,2 mmol) en EtOAc (2 mL) se añadió HCl/EtOAc (25 mL) a 15 °C. La reacción se agitó a 15 °C durante 2 h, luego se concentró a presión reducida para obtener el producto (1,51 g, 90 % de rendimiento) en forma de un aceite. LCMS (ESI)  $m/z$  [M + H] calculado para  $C_{16}H_{22}N_{2}O_5$  322,1; experimental: 323,2.

**Etapas 5:** A una solución de 3-(5-bromo-1-etil-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (100 g, 0,22 mol) e imidazol (30,6 g, 0,45 mol) en DCM (800 mL) se añadió TBSCl (50,7 g, 0,34 mol) en DCM (200 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución resultante se lavó con  $H_2O$  (3 x 300 mL) y salmuera (2 x 200 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto (138 g, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI)  $m/z$  [M + H] calculado para  $C_{29}H_{43}BrN_{2}O_2Si$  558,2; experimental: 559,2.

**Etapas 6:** A una solución agitada de (S)-5-bromo-3-(3-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol (50 g, 89,3 mmol) en dioxano (500 mL) se añadió metil (2S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-[(2S)-morfolin-2-il]propanoato (31,7 g, 98,2 mmol), RuPhos (16,7 g, 35,7 mmol), di- $\mu$ -clorobis(2-amino-1,1-bifenil-2-il-C,N)dipalladium(II) (2,8 g, 4,4 mmol) y carbonato de cesio (96 g, 295 mmol) seguido por RuPhos-Pd-G2 (3,5 g, 4,4 mmol) a 105 °C bajo una atmósfera de  $N_2$ . La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a 105 °C bajo una atmósfera de  $N_2$ . La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía prep-TLC para obtener el producto (55 g, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI)  $m/z$  [M + H] calculado para  $C_{45}H_{64}N_{4}O_7Si$  800,5; experimental: 801,5.

**Etapas 7:** A una solución de metil (2S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-[(2S)-4-(3-{3-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-5-il)morfolin-2-il]propanoato (10 g, 12 mmol) en THF (270 mL) se añadió LiOH (1,3 g, 31 mmol) en  $H_2O$  (45 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se trató con 1N HCl para ajustar pH a 4~5 a 0~5 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La fase orgánica luego se concentró a presión reducida para obtener el producto (9,5 g, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C<sub>44</sub>H<sub>62</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>Si 786,4; experimental: 787,4.

**Etapas 8:** A una solución agitada de (2S)-2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-[(2S)-4-(3-{3-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}]indol-5-il)morfolin-2-il]propanoico (10 g, 12,7 mmol) en DMF (150 mL), se añadió metil (S)-hexahidropiridazin-3-carboxilato (2 g, 14 mmol), luego se enfrió hasta 0 °C, DIPEA (32,8 g, 254 mmol) se añadió seguido por HATU (9,7 g, 25,4 mmol) a 0~5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0~5 °C durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (500 mL) y H<sub>2</sub>O (200 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró y se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C<sub>50</sub>H<sub>72</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>Si 912,5; experimental: 913,4.

**Etapas 9:** A solución de metil (S)-1-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((S)-4-(3-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (8,5 g, 9 mmol) en THF (8 mL) se añadió una mezcla de fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 180 mL, 180 mmol) y AcOH (11 g, 200 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 3 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (6 x 20 mL). La fase orgánica se concentró a presión reducida para dar el producto (7,4 g, 100 % de rendimiento) en forma de sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C<sub>44</sub>H<sub>58</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub> 799,4; experimental: 798,4.

**Etapas 10:** A una solución de metil (S)-1-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((S)-4-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (8 g, 10 mmol) en THF (200 mL) se añadió LiOH (600 mg, 25 mmol) en H<sub>2</sub>O (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se trató con 1N HCl para ajustar pH a 4~5 a 0~5 °C y se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentraron a presión reducida para obtener el producto (8 g, crudo) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] calculado para C<sub>43</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub> 784,4; experimental: 785,4.

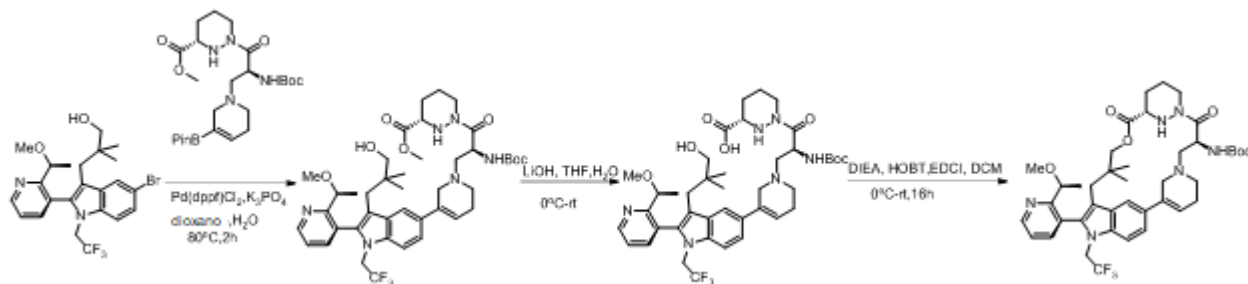
**Etapas 11:** A una solución agitada de ácido (S)-1-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((S)-4-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)morfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (8 g, 10,2 mmol) y DIPEA (59 g, 459 mmol) en DCM (800 mL) se añadió EDCI (88 g, 458 mmol) y HOBt (27,6 g, 204 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto (5 g, 66 % de



rendimiento) en forma de un sólido; LCMS (ESI)  $m/z$   $[M + H]$  calculado para  $C_{43}H_{54}N_{6}O_7$  766,4; experimental: 767,4.

**Etapla 12:** A una solución de bencil ((2<sup>2</sup>S,6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>1</sup>-etil-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato (400 mg, 0,5 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió Pd/C (200 mg) y acetato de amonio (834 mg, 16 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se redisolvió en DCM (20 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (5 mL x 2), luego se concentró a presión reducida para obtener el producto (320 mg, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS (ESI)  $m/z$   $[M + H]$  calculado para  $C_{35}H_{48}N_{6}O_5$  632,4; experimental: 633,3.

**Intermedio 13. Síntesis de ((6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicoundecafan-4-il)carbamato de *terc*-butilo**



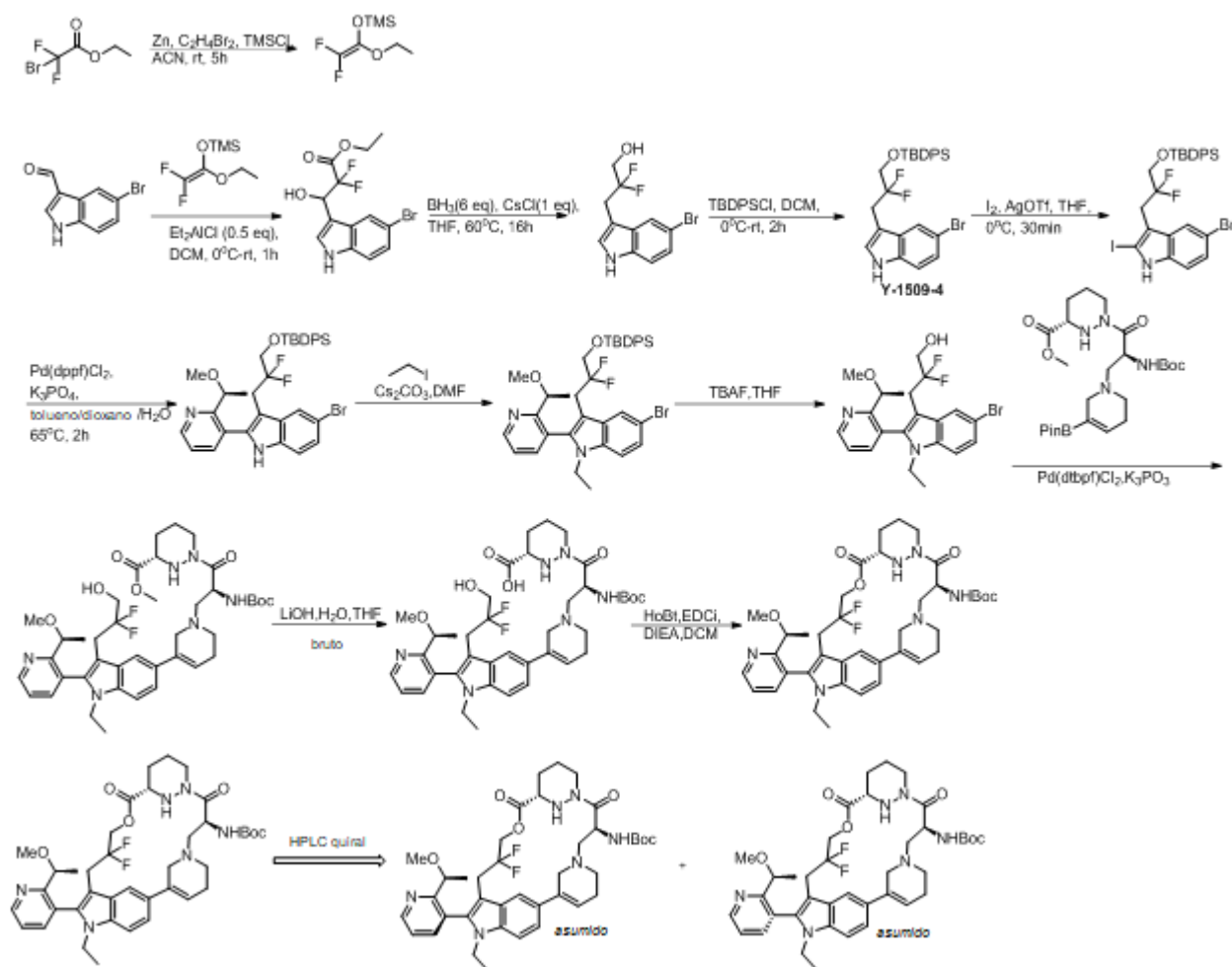
**Etapla 1:** Se agregó Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (14,65 g, 20,025 mmol, 0,1 equiv) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (106,27 g, 500,630 mmol, 2,5 equiv) en H<sub>2</sub>O (200 mL) en porciones a una solución agitada de 3-(5-bromo-2-(2-(metoximetil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (100 g, 200,3 mmol, 1 equiv) y (3S)-1-[(2S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-2H-piridin-1-il]propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxilato de metilo (132,3 g, 300,4 mmol, 1,5 equiv) en dioxano (1000 mL) a 80 °C en atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C en atmósfera de argón. Luego de lo cual, la mezcla resultante se extrajo con DCM/MeOH (5/1; 3 x 1000 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x1000mL) y se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto (180 g, bruto) se utilizó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ESI-MS  $m/z$  = 815,1  $[M+H]^+$ ; se calculó MW: 814,4.

**Etapla 2:** Se agregó LiOH.H<sub>2</sub>O (46,4 g, 1104,4 mmol, 5 equiv) en H<sub>2</sub>O (300 mL) gota a gota a una solución agitada de (S)-1-((S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-(5-(3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (180 g, 220,9 mmol, 1 equiv) en THF (1500 mL) a 0 °C y se agitó durante 2 horas a 25 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se acidificó hasta

pH=6 con HCl (1N). La mezcla resultante se extrajo con DCM/MeOH (5/1;3 x 1500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x1000 ml) y se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto (180 g, bruto) se utilizó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ESI-MS m/z = 801,3 [M+H]<sup>+</sup>; se calculó MW: 800,4.

**Etapas 3.** Se agregó HOBt (168,7 g, 1248,6 mmol, 5 equiv) y EDCI (1340,37 g, 6991,964 mmol, 28 equiv) en porciones a una solución agitada de ácido (S)-1-((S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxílico (200 g, 249,7 mmol, 1 equiv) y DIEA (968,2 g, 7491,4 mmol, 30 equiv) en DCM (20 L) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se acidificó hasta pH 6-7 con HCl (1N). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 2000 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x1500 ml) y se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar ((6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (100 g, 63,7 % de rendimiento en tres etapas) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z = 783,3 [M+H]<sup>+</sup>; se calculó MW: 782,4.

**Intermedio 14. Síntesis de ((6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>1</sup>-etil-10,10-difluoro-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,7-dioxo-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo**



**Etap 1.** Se cargó un matraz de fondo redondo con Zn (16,4 g, 251,3 mmol, 1,7 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 minuto a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Luego se agregó ACN (120 mL) en porciones en 1 minuto a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos adicionales a temperatura ambiente, después de lo cual se agregó C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Br<sub>2</sub> (30,2 g, 162,5 mmol, 1,1 equiv) gota a gota en 5 minutos a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante durante 1 minuto a temperatura ambiente. Luego se agregó TMSCl (28,9 g, 266,0 mmol, 1,8 equiv) gota a gota durante 30 minutos a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos adicionales a temperatura ambiente. Luego se agregó 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (30 g, 147,8 mmol, 1,0 equiv) gota a gota a la mezcla de reacción en 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h adicional a temperatura ambiente. Luego se agregó TMSCl (24,1 g, 221,7 mmol, 1,5 equiv) gota a gota en 5 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h adicional a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con heptano (110 mL, 1097,7 mmol, 7,4 equiv) gota a gota en 2 minutos a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El mezcla se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

**Etapa 2.** Se agregó Et<sub>2</sub>AlCl (22,3 mL, 22,3 mmol, 0,5 equiv) gota a gota a una solución agitada de 5-bromo-1H-indol-3-carbaldehído (10 g, 44,6 mmol, 1,0 equiv) en DCM (200 mL) a 0 °C en atmósfera de argón. Después de lo cual, se agregó [(1-etoxi-2,2-difluoroetenil)oxi]trimetilsilano (205,9 mL, 267,7 mmol, 6 equiv) gota a gota en 5 minutos a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 60 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 3-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2,2 -difluoro-3-hidroxipropanoato de etilo (3,5 g, 64 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ESI-MS m/z = 347,9 [M+H]<sup>+</sup>; se calculó MW: 347,0.

**Etapa 3.** Se agregó BH<sub>3</sub>.THF (60,3 mL, 60,3mmol, 6 equiv) gota a gota a una solución agitada de 3-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2,2-difluoro-3-hidroxipropanoato de etilo (3,5 g, 10,0 mmol, 1,0 equiv) y CsCl (1,69 g, 10,053 mmol, 1 equiv) en THF (35 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 65 °C en atmósfera de aire. La reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (ac.) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2,2 -difluoropropan-1-ol (3,6 g, bruto) como un aceite amarillo. ESI-MS m/z = 288,0 [M-H]<sup>+</sup>; se calculó MW: 289,0.

**Etapa 4.** Se agregó TBDPSCI (4,3 g, 15,6 mmol, 1,3 equiv) gota a gota a una solución agitada de 3-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2,2-difluoropropan-1-ol (3,5 g, 12,0 mmol, 1,0 equiv) e imidazol (2,0 g, 30,1 mmol, 2,5 equiv) en DCM (40 mL) a 0 °C en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 5-bromo-3-{3-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]-2,2-difluoropropil}-1H-indol (2,1 g, 32 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z = 530,1 [M+H+2]<sup>+</sup>; se calculó MW: 527,0.

**Etapa 5.** Se agregó AgOTf (875 mg, 3,4 mmol, 1,2 equiv) en porciones a una solución agitada de 5-bromo-3-{3-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]-2,2-difluoropropil}-1H-indol (1,5 g, 2,8 mmol, 1,0 equiv) y en THF (20 mL) a 0 °C en atmósfera de argón. Luego se agregó I<sub>2</sub> (288 mg, 1,1 mmol, 0,4 equiv) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante unos 10 minutos adicionales a 0 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de hiposulfito de sodio sat. (ac.) (20 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para

proporcionar 5-bromo-3-{3-[(*terc*-butildifenilsilil)oxi]-2,2-difluoropropil}-2-iodo-1H-indol (770 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ESI-MS  $m/z$  = 652,2  $[M-H]^+$ ; se calculó MW: 653,0.

**Etapla 6.** Se agregaron Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (74 mg, 0,1 mmol, 0,1 equiv) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (353 mg, 2,5 mmol, 2,5 equiv) en porciones a una solución agitada de 5-bromo-3-{3-[(*terc*-butildifenilsilil)oxi]-2,2-difluoropropil}-2-iodo-1H-indol (670 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv) y 2-[(1*S*)-1-metoxietil]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (404 mg, 1,5 mmol, 1,5 equiv) en dioxano (10 mL) y H<sub>2</sub>O (2 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C en atmósfera de argón. Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 5-bromo-3-{3-[(*terc*-butildifenilsilil)oxi]-2,2-difluoropropil}-2-{2-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il}-1H-indol (500 mg, 73 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ESI-MS  $m/z$  = 663,2  $[M+H]^+$ ; se calculó MW: 662,2.

**Etapla 7.** Se agregaron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (613 mg, 1,8 mmol, 2,5 equiv) y yodoetano (152 mg, 0,97 mmol, 1,3 equiv) en porciones a una solución agitada de 5-bromo-3-{3-[(*terc*-butildifenilsilil)oxi]-2,2-difluoropropil}-2-{2-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il}-1H-indol (500 mg, 0,7 mmol, 1,0 equiv) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en atmósfera de aire y el residuo restante se purificó mediante cromatografía para proporcionar 5-bromo-3-{3-[(*terc*-butildifenilsilil)oxi]-2,2-difluoropropil}-1-etil-2-{2-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol (500 mg, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ESI-MS  $m/z$  = 693,4  $[M+H]^+$ ; se calculó MW: 690,2.

**Etapla 8.** Se agregó TBAF (3,6 mL, 3,6 mmol, 5 equiv) gota a gota a una solución agitada de 5-bromo-3-{3-[(*terc*-butildifenilsilil)oxi]-2,2-difluoropropil}-1-etil-2-{2-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol (500 mg, 0,7 mmol, 1,0 equiv) en THF (5 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 65 °C en atmósfera de aire. Después de lo cual, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 5 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 3-[(2*M*)-5-bromo-1-etil-2-{2-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-3-il]-2,2-difluoropropan-1-ol (300 mg, 91 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ESI-MS  $m/z$  = 455,1  $[M+H+2]^+$ ; se calculó MW: 452,1.

**Etapla 9.** Se agregaron K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (351 mg, 1,6 mmol, 2,5 equiv) y Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub> (43 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv) en porciones a una mezcla agitada de 3-[(2*M*)-5-bromo-1-etil-2-{2-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-3-il]-2,2-difluoropropan-1-ol (300 mg, 0,6 mmol, 1,0 equiv) y (3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-2H-piridin-1-il]propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxilato de metilo (414 mg, 0,79 mmol, 1,2 equiv) en dioxano (3

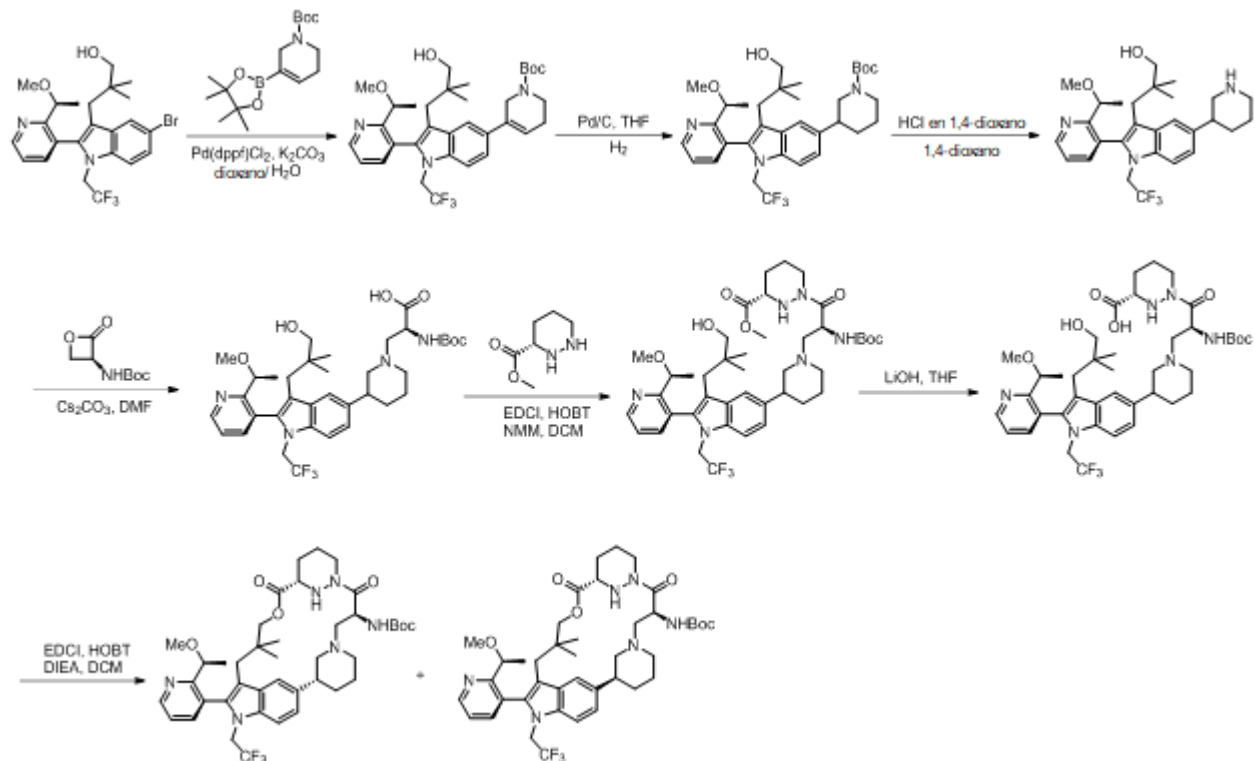
mL) y H<sub>2</sub>O (0,6 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C en atmósfera de argón, después de lo cual la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía para proporcionar (3S)-1-[(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-{3-[(2*M*)-3-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-1-etil-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-5-il]-5,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il} propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxilato de metilo (400 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* = 769,7 [M+H]<sup>+</sup>; se calculó MW: 768,4.

**Etapla 10.** Se agregó LiOH (62 mg, 2,6 mmol, 5 equiv) en H<sub>2</sub>O (2,6 mL) en porciones a una mezcla agitada de (3S)-1-[(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-{3-[(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-1-etil-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-5-il]-5,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il}propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxilato de metilo (400 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv) en THF (4 mL) a 0 °C en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en atmósfera de aire. La mezcla se acidificó hasta pH 6 con HCl conc. y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (3S)-1-[(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-{3-[(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-1-etil-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-5-il]-5,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il} propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxílico (400 mg, bruto) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* = 755,4 [M+H]<sup>+</sup>; se calculó MW: 754,4.

**Etapla 11.** Se agregaron DIEA (2,2 g, 17,4 mmol, 30 equiv), HOBT (393 mg, 2,9 mmol, 5 equiv) y EDCI (2,2 g, 11,6 mmol, 20 equiv) en porciones a una mezcla agitada de ácido (3S)-1-[(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-{3-[(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-1-etil-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-5-il]-5,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il}propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxílico (440 mg, 0,6 mmol, 1,0 equiv) en DCM (44 mL) a 0 °C en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de aire, después de lo cual se concentró a presión reducida. El residuo resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar la mezcla de atropisómeros de ((6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>1</sup>-etil-10,10-difluoro-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil) piridin-3-il)-5,7-dioxo-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (270 mg, 63 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* = 737,6 [M+H]<sup>+</sup>; se calculó MW: 736,4. La mezcla de atropisómero se purificó mediante HPLC quiral para proporcionar el isómero 1 (80 mg) como un sólido amarillo y el isómero 2 (80 mg) como un sólido amarillo.

**Intermedio 15. Síntesis de ((6<sup>3</sup>S, 4S)-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil) piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-**

**piridazina-2(3,1)-piperidinacicloundecafano-4-il)carbamato de *terc*-butilo**



**Etapla 1.** Se agregaron Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,73 g, 1,0 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,92 g, 50,1 mmol) en porciones a una mezcla de 3-[(2*M*)-5-bromo-2-[2-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil) indol-3-il]-2,2-dimetilpropan-1-ol (10,0 g, 20,0 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-2*H*-piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo (9,29 g, 30,0 mmol) en 1,4-dioxano (85 mL) y H<sub>2</sub>O (17 mL) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 3 horas, luego la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 3-[(2*M*)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-[2-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol-5-il]-5,6-dihidro-2*H*-piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo (9,0 g, 67 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 601,3; se observó 602,3.

**Etapla 2.** Se agitó una mezcla de 3-[(2*M*)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-[2-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol-5-il]-5,6-dihidro-2*H*-piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,00 g, 10,0 mmol) y Pd/C (605 mg, 5,7 mmol) en THF (60 mL) en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-[(2*M*)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-[2-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol-5-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,8 g) como un aceite. LCMS (ESI): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 603,3; se observó 604,3.

**Etapla 3.** Se agregó HCl en 1,4-dioxano (30 mL) a una mezcla de 3-[(2M)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol-5-il]piperidina-1-carboxilatode *terc*-butilo (5,70 g, 9,4 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas, luego se agregó NaHCO<sub>3</sub> acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-[(2M)-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]-5-(piperidin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil) indol-3-il]-2,2-dimetilpropan-1-ol (4,8 g) como un aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 503,3; se observó 504,3.

**Etapla 4.** Se agregaron *N*-[(3S)-2-oxooxetan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (3,46 g, 18,3 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,44 g, 22,8 mmol) a una mezcla de 3-[(2M)-2-[2-[(1S)-1-metoxietil] piridin-3-il]-5-(piperidin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil) indol-3-il]-2,2-dimetilpropan-1-ol (4,6 g, 9,1 mmol) en DMF (46 mL) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 2 horas, luego se agregó H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar ácido (2S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil) amino]-3-[3-[(2M)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol-5-il]piperidin-1-il]propanoico (2,7 g, 39 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> se calcula para C<sub>36</sub>H<sub>49</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> 690,4; se observó 691,1.

**Etapla 5.** Se agregó NMM (2,93 g, 29,0 mmol), ácido (2S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-[3-[(2M)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol-5-il]piperidin-1-il] propanoico (2,00 g, 2,9 mmol), EDCI (833 mg, 4,3 mmol) y HOBT (196 mg, 1,5 mmol) en porciones a una mezcla de (3S)-1,2-diazinano-3-carboxilato de metilo (835 mg, 5,79 mmol) en DCM (20 mL) a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a rt durante h, luego se agregó H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar (3S)-1-[(2S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-[3-[(2M)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol-5-il]piperidin-1-il]propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxilato (2,0 g, 72 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> se calcula para C<sub>42</sub>H<sub>59</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub> 816,4; se observó 817,5.

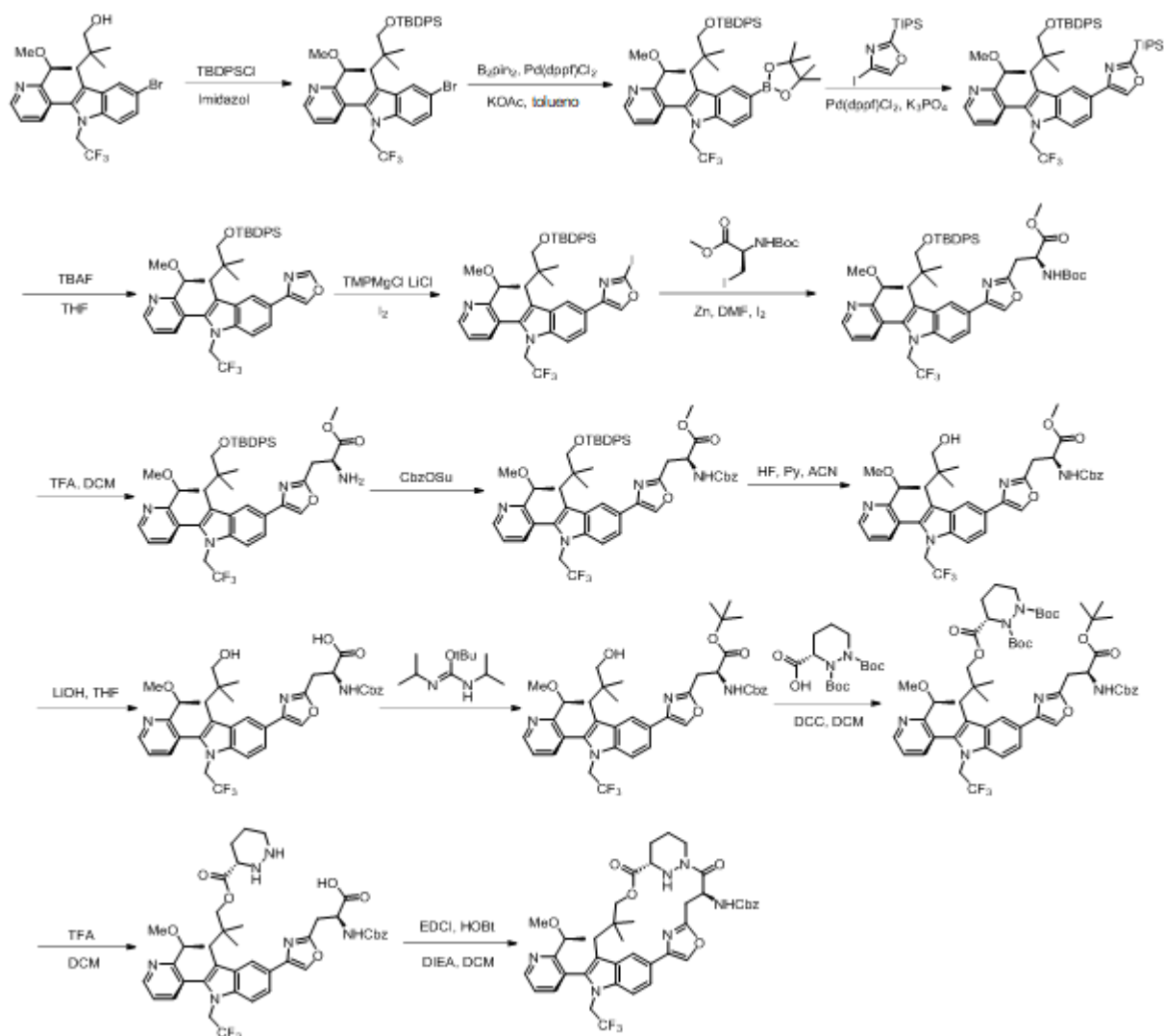
**Etapla 6.** Se agregó LiOH 1M (12,24 mL, 12,24 mmol) a una mezcla de (3S)-1-[(2S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-[3-[(2M)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol-5-il]piperidin-1-il]propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxilato de metilo (2,0 g, 2,5 mmol) en THF (20 mL) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a ta, luego se acidificó hasta



pH ~6 con HCl 1M y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (3S)-1-[(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-[3-[(2*M*)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol-5-il]piperidin-1-il]propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxílico (1,8 g) como un sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> se calcula para C<sub>41</sub>H<sub>57</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub> 802,4; se observó 803,5.

**Etapa 7.** Se agregó DIPEA (8,69 g, 67,3 mmol), HOBT (1,51 g, 11,2 mmol) y EDCI (8,60 g, 44,8 mmol) en porciones a una mezcla de ácido (3S)-1-[(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-[3-[(2*M*)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol-5-il]piperidin-1-il]propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxílico (1,80 g, 2,2 mmol) en DCM (360 mL) a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a rt durante h, se agregó H<sub>2</sub>O, y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar dos diastereómeros de ((6<sup>3</sup>S, 4S)-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(3,1)-piperidinacicloundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (160 mg, 9 % de rendimiento) y (140 mg, 8 % de rendimiento), ambos como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> se calcula para C<sub>41</sub>H<sub>55</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> 784,4; se observó 785,7.

**Intermedio 16. Síntesis de ((6<sup>3</sup>S,4S,*Z*)-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-oxazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)carbamato de bencilo**



**Etap 1.** Se agregaron  $K_3PO_4$  (4,26 g, 20,1 mmol) y  $Pd(dppf)Cl_2$  (0,59 g, 0,80 mmol) a una mezcla de (S)-3-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol (6,3 g, 8,0 mmol) y 4-yodo-2-(triisopropilsilil)-1,3-oxazol (8,46 g, 24,1 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) y  $H_2O$  (12 mL) en una atmósfera de Ar. La mezcla se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 2 horas, luego se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar (S)-4-(3-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)-2-(triisopropilsilil)oxazol (8,84 g) como un aceite. LCMS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  se calculó para  $C_{51}H_{66}F_3N_3O_3Si_2$  881,5; se observó 882,5.

**Etap 2.** Se agregó TBAF 1M en THF (10,0 mL, 10,0 mmol) a una mezcla de (2*M*)-3-[3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil]-2-[2-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-[2-(triisopropilsilil)-1,3-oxazol-4-il]indol (8,84 g, 10,0 mmol) en THF (90 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, luego se lavó con  $NH_4Cl$  saturado (3 x 100 mL). Las capas acuosas

combinadas se extrajeron con EtOAc (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (2*M*)-3-[3-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-2-[2-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il]-5-(1,3-oxazol-4-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol (8,4 g) como un aceite. LCMS (ESI): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>42</sub>H<sub>46</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si 725,3; se observó 726,4.

**Etapla 3.** Se agregó TMPMgCl.LiCl 1M (12,2 mL, 12,2 mmol) gota a gota a una mezcla de (2*M*)-3-[3-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-2-[2-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il]-5-(1,3-oxazol-4-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol (4,5 g, 6,2 mmol) en THF (45 mL) a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 1 hora, luego se agregó gota a gota una mezcla de I<sub>2</sub> (1,89 g, 7,4 mmol) en THF (10 mL). La mezcla se agitó a rt durante 1 hora, luego se volvió a enfriar hasta 0 °C y se agregó NH<sub>4</sub>Cl saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar (S)-4-(3-(3-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil)-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)-2-iodooxazol (3,0 g, 57 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>42</sub>H<sub>45</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si 851,2; se observó 852,3.

**Etapla 4.** Se agregó I<sub>2</sub> (125 mg, 0,49 mmol) a una mezcla de Zn (645 mg, 9,9 mmol) en DMF (10 mL) en una atmósfera de Ar. La mezcla se calentó hasta 45 °C y se agitó durante 30 minutos, luego se agregó gota a gota (2*R*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-yodopropanoato de metilo (1,22 g, 3,7 mmol) en DMF (5 mL) a 45 °C. La mezcla se agitó a 45 °C durante 2 horas, luego se enfrió hasta 0 °C y se agregaron gota a gota (S)-4-(3-(3-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil)-2-(2-(1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)-2-iodooxazol (2,1 g, 2,5 mmol), y luego Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (173 mg, 0,25 mmol) en DMF (20 mL). La mezcla se calentó hasta 75 °C y se agitó durante 2 horas, luego se agregó salmuera (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar (S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(4-(3-(3-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)oxazol-2-il)propanoato de metilo (1,6 g, 70 % de rendimiento) como un aceite. LCMS (ESI): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>51</sub>H<sub>61</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>Si 926,4; se observó 927,5.

**Etapla 5.** Se agregó TFA (0,6 mL) a una mezcla de (S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(4-(3-(3-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)oxazol-2-il)propanoato (2,4 g, 2,6 mmol) en DCM (1,8 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, luego se agregó NaHCO<sub>3</sub> saturado y la mezcla se extrajo con DCM / MeOH (10:1; 3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para

proporcionar (S)-2-amino-3-(4-(3-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)oxazol-2-il)propanoato de metilo (2,1 g, 98 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  se calculó para  $C_{46}H_{53}F_3N_4O_5Si$  826,4; se observó 827,5.

5 **Etapa 6.** Se agregó  $NaHCO_3$  (0,64 g, 7,6 mmol) y 2,5-dioxopirrolidin-1-il carbonato de bencilo (0,95 g, 3,8 mmol) a una mezcla de (S)-2-amino-3-(4-(3-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)oxazol-2-il)propanoato (2,1 g, 2,5 mmol) en THF (15 mL) y  $H_2O$  (5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, luego se agregó EtOAc (20 mL) y la mezcla se lavó con salmuera (3 x 10 mL). La capa orgánica se  
10 concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(4-(3-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)oxazol-2-il)propanoato de metilo (2,2 g, 90 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  se calculó para  $C_{54}H_{59}F_3N_4O_7Si$  960,4; se observó 961,4.

15 **Etapa 7.** Se agregó HF-piridina (11 mL, 122 mmol) a una mezcla de (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(4-(3-(3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)oxazol-2-il)propanoato de metilo (2,2 g, 2,3 mmol) en ACN (11 mL) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 1 hora, luego se alcaliniza hasta pH ~7 con  $NaHCO_3$  saturado. Las capas acuosas y orgánicas se separaron y la  
20 capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(4-(3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)oxazol-2-il)propanoato de metilo (1,7 g) como un sólido. LCMS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  se calcula para  $C_{38}H_{41}F_3N_4O_7$  722,3; se observó 723,3.

**Etapa 8.** Se agregó LiOH (0,08 g, 3,5 mmol) a una mezcla de (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(4-(3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)oxazol-2-il)propanoato de metilo (1,7 g, 2,4 mmol) en THF (1,2 mL) y  $H_2O$  (0,4 mL) a 0 °C. La  
25 mezcla se agitó a 0 °C durante la noche, luego se acidificó hasta pH ~4 con HCl acuoso. La mezcla se extrajo con DCM/MeOH (10:1; 3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar  
30 ácido (2S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-{4-[(2*M*)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-{2-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il}-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol-5-il]-1,3-oxazol-2-il}propanoico (1,5 g, 90 % de rendimiento) como un aceite. LCMS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  se calcula para  $C_{37}H_{39}F_3N_4O_7$  708,3; se observó 709,3.

**Etapa 9.** A una mezcla de ácido (2S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-{4-[(2*M*)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-{2-[(1*S*)-1-metoxietil]piridin-3-il}-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol-5-il]-1,3-oxazol-2-il}propanoico (1,5 g, 2,1 mmol) en DCM (15 mL) y *tert*-butoximetanimidamida de (*Z*)-*N,N'*-

35

diisopropilo (2,12 mL, 10,6 mmol). La mezcla se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 3 horas, luego se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(4-(3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)oxazol-2-

il)propanoato de *tert*-butilo (1,6 g, 99 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> se calcula para C<sub>41</sub>H<sub>47</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> 764,3; se observó 765,3.

**Etapa 10.** Se agregó ácido (3*S*)-1,2-*bis*(*tert*-butoxicarbonil)-1,2-diazinano-3-carboxílico (1,04g, 3,1 mmol) y DCC (0,65 g, 3,1 mmol) a una mezcla de (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(4-(3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)oxazol-

2-il)propanoato de *tert*-butilo (1,8 g, 2,4 mmol) en DCM (16 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, luego se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 3-(3-(5-(2-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(*tert*-butoxi)-3-oxopropil)oxazol-4-il)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil)1,2-di-*tert*-butil(S)-tetrahidropiridazina-1,2,3-tricarboxilato (1,8 g, 80 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> se calcula para C<sub>56</sub>H<sub>71</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>12</sub> 1076,5; se observó 1077,4.

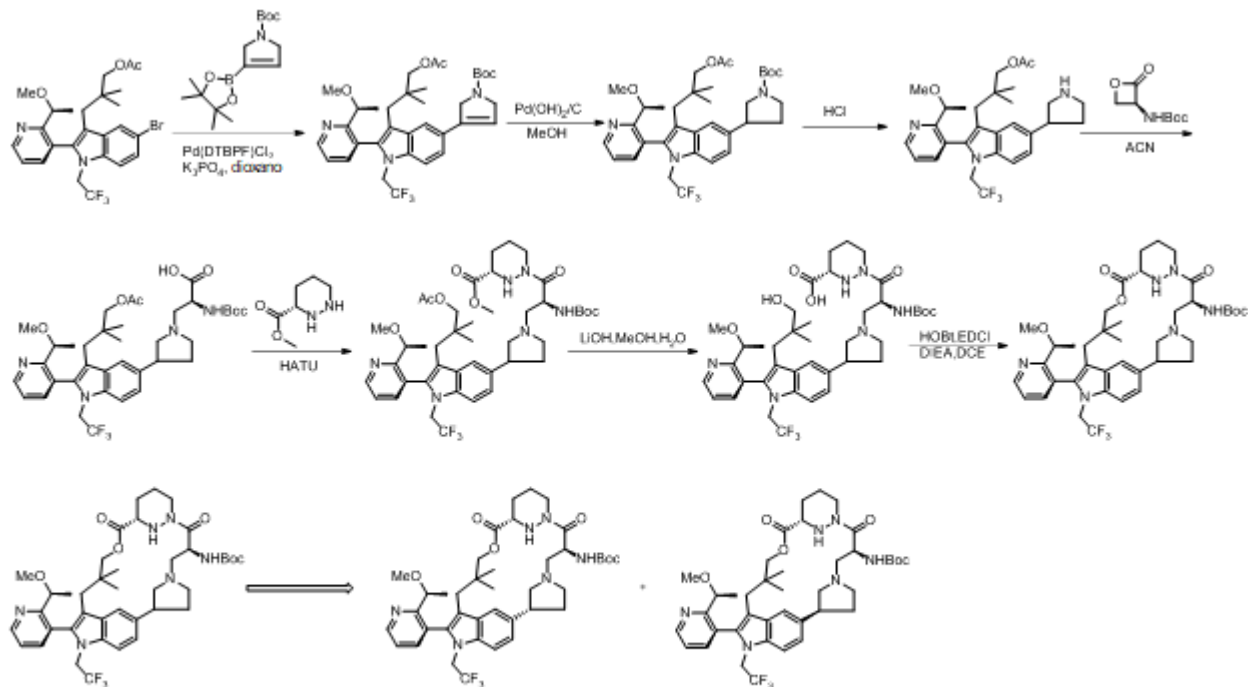
**Etapa 11.** Se agregó TFA (5 mL) a una mezcla de 3-(3-(5-(2-((S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(*tert*-butoxi)-3-oxopropil)oxazol-4-il)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropil)1,2-di-*tert*-butil(S)-tetrahidropiridazina-1,2,3-tricarboxilato (1,8 g, 1,7 mmol) en DCM (15 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, luego se agregó NaHCO<sub>3</sub> saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(4-(3-(3-((S)-hexahidropiridazina-3-carbonil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)oxazol-2-il)propanoico (1,27 g, 93 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> se calcula para C<sub>42</sub>H<sub>47</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub> 820,3; se observó 821,4.

**Etapa 12.** Se agregaron HOBt (1,15 g, 8,5 mmol) y EDCI (8,13 g, 42,4 mmol) en porciones a una mezcla de ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(4-(3-(3-((S)-hexahidropiridazina-3-carbonil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-

il)oxazol-2-il)propanoico (870 mg, 1,1 mmol) y DIPEA (4,1 g, 31,8 mmol) en DCM (175 mL) a 0 °C en 15 minutos. Se dejó calentar la mezcla hasta rt y se agitó durante la noche, luego se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar ((6<sup>3</sup>S,4*S*,*Z*)-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1*H*</sup>-8-oxa-2(4,2)-oxazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-

piridazinacicoundecafano-4-il)carbamato de bencilo (180 mg, 21 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> se calcula para C<sub>42</sub>H<sub>45</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub> 802,3; se observó 803,4.

**Intermedio 17. Síntesis de ((6<sup>3</sup>S,4S)-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(3,1)-pirrolidinacicloundecafano-4-il)carbamato de *terc*-butilo**



- 5 **Etapla 1.** Se agregaron Pd(DTBPFF)Cl<sub>2</sub> (1,20 g, 1,85 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (9,80 g, 46,2 mmol) a una mezcla de acetato de (S)-3-(5-bromo-2-(2-(1-metoxietil) piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (10 g, 18,5 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,18 g, 27,7 mmol) en dioxano (100 mL) y H<sub>2</sub>O (20 mL) en una atmósfera de Ar. La mezcla se calentó hasta 85 °C y se agitó durante 1 hora, luego se extrajo con EtOAc (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (8 x 5 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar (S)-3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-(1-metoxietil) piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-5-il)-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1-carboxilato de *terc*-butilo (13 g, 89 % de rendimiento) como un aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> se calcula para C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 629,3; se observó 630,4.
- 10
- 15

- Etapla 2.** Una mezcla de (S)-3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-(1-metoxietil) piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-5-il)-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,75 g, 17,1 mmol) y Pd(OH)<sub>2</sub>/C (3,2 g, 22,8 mmol) en MeOH (100 mL) se calentó hasta 40 °C y en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 2 horas. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con DCM (10 x 10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-
- 20

(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (6,4 g, 56 % de rendimiento) como un aceite. LCMS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  se calcula para  $C_{34}H_{44}F_3N_3O_5$  631,3; se observó 632,4.

**Etapla 3.** Se agregó HCl en 1,4-dioxano (17,5 mL) a una mezcla de 3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)pirrolidina-1-

carboxilato de *tert*-butilo (7,0 g, 11,1 mmol) en dioxano (70 mL). La mezcla se agitó a rt durante 1 hora, luego se concentró a presión reducida para proporcionar acetato de 3-(2-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5-(pirrolidin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (7,6 g) como un aceite. LCMS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  se calcula para  $C_{29}H_{36}F_3N_3O_3$  531,3; se observó 532,5.

**Etapla 4.** Se agregaron (*S*)-(2-oxooxetan-3-il)carbamato de *tert*-butilo (4,07 g, 21,7 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (11,80 g, 36,2 mmol) a una mezcla de acetato de 3-(2-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5-(pirrolidin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (7,7 g, 14,5 mmol) en ACN (80 mL). La mezcla se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 2 horas, luego se acidificó hasta pH ~7 con HCl conc. y la mezcla se extrajo con EtOAc (500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron en  $Na_2SO_4$  anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar ácido (2*S*)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)pirrolidin-1-il)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (2,3 g, 19 % de rendimiento) como un aceite. LCMS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  se calcula para  $C_{37}H_{49}F_3N_4O_7$  718,4; se observó 719,5.

**Etapla 5.** Se agregó HATU (1,46 g, 3,84 mmol) en porciones a una mezcla de (*S*)-hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (0,69 g, 4,8 mmol), DIPEA (16,54 g, 128 mmol) y ácido (2*S*)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)pirrolidin-1-il)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (2,3 g, 3,2 mmol) en DCM (60 mL) a 0 °C en una atmósfera de  $N_2$ . La mezcla resultante se calentó hasta rt y se agitó durante 1 hora, se agregó el  $H_2O$  y la mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 400 mL), se secaron en  $Na_2SO_4$  anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (3*S*)-1-((2*S*)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)pirrolidin-1-il)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (2 g, 70 % de rendimiento) como un aceite. LCMS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  se calcula para  $C_{43}H_{59}F_3N_6O_8$  844,4; se observó 845,6.

**Etapla 6.** Se agitó una mezcla de (3*S*)-1-((2*S*)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)pirrolidin-1-il)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (2,0 g, 2,4 mmol) y LiOH (0,28 g, 11,8 mmol) en  $H_2O$  (10 mL) y MeOH (20 mL) a ta. La mezcla se acidificó hasta pH ~6 con HCl acuoso y la mezcla se extrajo con DCM (4 x mL). Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera (6 x 4 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (3S)-1-((2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)pirrolidin-1-il)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxílico (1,9 g) como un aceite. LCMS (ESI): m/z

[M+H]<sup>+</sup> se calcula para C<sub>40</sub>H<sub>55</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub> 788,4; se observó 789,4.

**Etapa 7.** Se agregaron DIPEA (9,19 g, 71,1 mmol), HOBt (1,60 g, 11,9 mmol) y EDCI (9,09 g, 47,4 mmol) a una mezcla de ácido (3S)-1-((2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-5-il)pirrolidin-1-il)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxílico (1,87 g, 2,4 mmol) en DCM (340 mL) en una

atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a rt durante la noche, luego se agregó H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con DCM (2 x mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 3 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar ((6<sup>3</sup>S,4S)-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-

hexahidro-1<sup>1</sup>*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(3,1)-pirrolidinacicloundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (410 mg, 21 % de rendimiento) como un sólido.

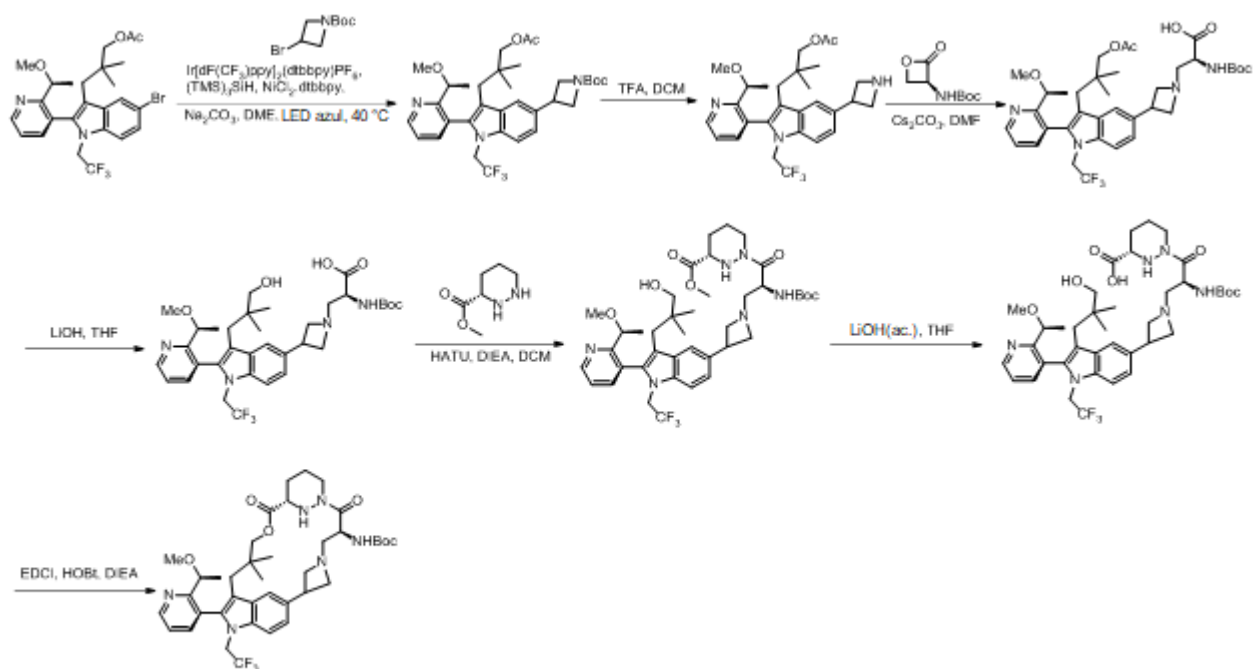
**Etapa 8.** Los diastereómeros se separaron mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar cada isómero respectivo.

Los datos para el isómero 1 (R<sub>f</sub> = 0,4 en 1:1 éter de petróleo / EtOAc): LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> se calcula para C<sub>40</sub>H<sub>53</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> 770,4; se observó 771,4.

Los datos para el isómero 2 (R<sub>f</sub> = 0,7 en 1:1 éter de petróleo / EtOAc): LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> se calcula para C<sub>40</sub>H<sub>53</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> 770,4; se observó 771,4.

**Intermedio 18. Síntesis de ((6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>*H*-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(3,1)-azetidínacicloundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo**





**Etap 1.** Se agregaron fotocatalizador  $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$  (62 mg, 0,055 mmol), 4-bromobenzoato de metilo (1,5 g, 2,8 mmol), 4-bromotetrahidropirano (981 mg, 4,2 mmol) tris(trimetilsilil)silano (689 mg, 2,8 mmol) y carbonato de sodio anhidro (587 mg, 5,54 mmol) a un vial de 40 mL equipado con una barra de agitación. El vial se selló y se colocó en una atmósfera de  $\text{N}_2$ , luego se agregó DME (15 mL). Se agregaron  $\text{NiCl}_2 \cdot \text{glyme}$  (6,1 mg, 0,028 mmol) y 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridina (7,4 mg, 0,028 mmol) a un vial separado. El vial catalizador se selló, se purgó con  $\text{N}_2$  y se agregó DME (2 mL), luego esta mezcla se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos, después de lo cual, la mezcla se agregó al fotocatalizador. La mezcla se desgasificó con  $\text{N}_2$  durante 10 minutos, luego la mezcla se selló y se agitó bajo irradiación de una lámpara LED azul de 34 W (a 7 cm de distancia, con un ventilador de refrigeración para mantener la temperatura de reacción a  $t_a$ ). La mezcla se agitó a  $t_r$  durante 6 horas, luego se agregó  $\text{H}_2\text{O}$  y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 3-[(2M)-3-[3-(acetiloxi)-2,2-dimetilpropil]-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol-5-il]azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (700 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  se calcula para  $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$  617,3; se observó 618,4.

**Etap 2.** Se agregó TFA (2,95 g, 25,9 mmol) a una mezcla de 3-[(2M)-3-[3-(acetiloxi)-2,2-dimetilpropil]-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol-5-il]azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (800 mg, 1,3 mmol) en DCM (8 mL) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta  $t_r$  y se agitó durante 2 horas, luego se concentró a presión reducida y el residuo se alcalinizó hasta pH ~8 con

NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar acetato de 3-[(2M)-5-(azetidin-3-il)-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol-3-il]-2,2-dimetilpropilo (650 mg, 97 %) como un sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> se calcula para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 517,3; se observó 518,3.

**Etapla 3.** Se agregaron *N*-[(3S)-2-oxooxetan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (488 mg, 2,6 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (567 mg, 1,7 mmol) a una mezcla de acetato de 3-[(2M)-5-(azetidin-3-il)-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol-3-il]-2,2-dimetilpropilo (900 mg, 1,7 mmol) en DMF (9 mL). La mezcla se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 2 horas, luego se agregó H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar ácido (2S)-3-{3-[(2M)-3-[3-(acetiloxi)-2,2-dimetilpropil]-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol-5-il]azetidin-1-il}-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propanoico (400 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> se calcula para C<sub>36</sub>H<sub>47</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> 704,3; se observó 705,4.

**Etapla 4.** Se agregó LiOH 1M (2,84 mL, 2,84 mmol) a una mezcla de ácido (2S)-3-{3-[(2M)-3-[3-(acetiloxi)-2,2-dimetilpropil]-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol-5-il]azetidin-1-il}-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propanoico (400 mg, 0,57 mmol) en THF (2,8 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 horas y luego se diluyó con DCM (30 mL). La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 30 mL) y las capas acuosas combinadas se acidificaron hasta pH ~5 con HCl 1M y luego se extrajeron con EtOAc (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (2S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-{3-[(2M)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol-5-il]azetidin-1-il}propanoico (300 mg, 80 %) como un sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> se calcula para C<sub>34</sub>H<sub>45</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> 662,3; se observó 663,4.

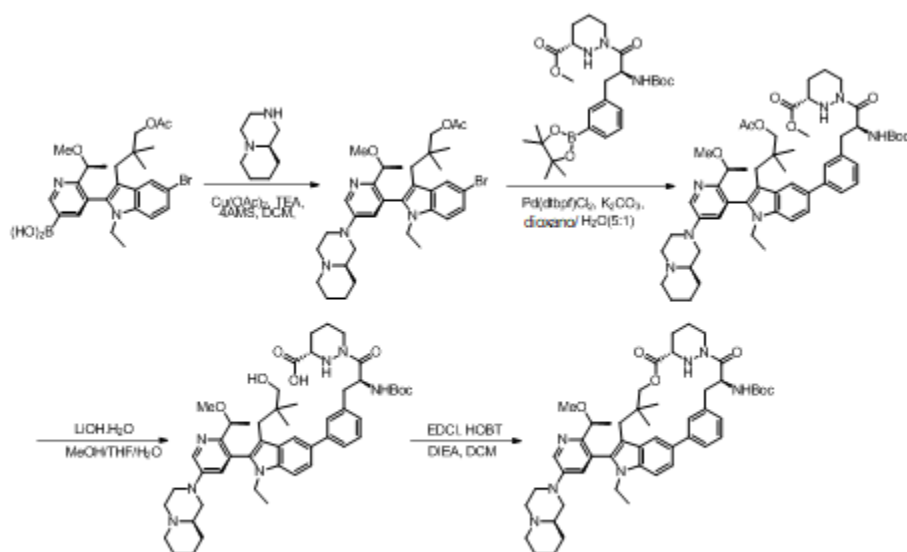
**Etapla 5.** Se agregaron DIPEA (351 mg, 2,7 mmol), (3S)-1,2-diazinana-3-carboxilato de metilo (131 mg, 0,91 mmol) y HATU (258 mg, 0,68 mmol) a una mezcla de ácido (2S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-{3-[(2M)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol-5-il]azetidin-1-il}propanoico (300 mg, 0,45 mmol) en DCM (3 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas, luego se agregó H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar (3S)-1-[(2S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-{3-[(2M)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol-5-il]azetidin-1-il}propanoico]-1,2-diazinana-

3-carboxilato de metilo (290 mg, 81 %) como un sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> se calcula para C<sub>40</sub>H<sub>55</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub> 788,4; se observó 789,5.

**Etapla 6.** Se agregó LiOH 1M (1,84 mL, 1,84 mmol) a una mezcla de (3S)-1-[(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-{3-[(2M)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol-5-il]azetidín-1-il}propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxilato de metilo (290 mg, 0,37 mmol) en THF (1,8 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, luego se agregó DCM (20 mL) y la mezcla se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 30 mL). Las capas acuosas combinadas se acidificaron hasta pH ~5 con HCl 1M y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (3S)-1-[(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-{3-[(2M)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol-5-il]azetidín-1-il}propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxílico (230 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> se calcula para C<sub>39</sub>H<sub>53</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub> 774,4; se observó 775,5.

**Etapla 7.** Se agregaron DIPEA (1,4 g, 10,8 mmol), HOBT (293 mg, 2,2 mmol) y EDCI (2,1 g, 10,8 mmol) a una mezcla de ácido (3S)-1-[(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-{3-[(2M)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}-1-(2,2,2-trifluoroetil)indol-5-il]azetidín-1-il}propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxílico (280 mg, 0,36 mmol) en DCM (56 mL). La mezcla se calentó hasta 30 °C y se agitó durante la noche, se agregó H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar ((6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(3,1)-azetidínacicloundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> se calcula para C<sub>39</sub>H<sub>51</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> 756,4; se observó 757,4.

**Intermedio 19. Síntesis de ((6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>1</sup>-etil-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-4-il)carbamato de *tert*-butilo**



**Etapla 1.** Se agregaron TEA (14,7 g, 145,3 mmol) y tamices moleculares de 4Å (26 g) a una mezcla de ácido (S)-(5-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-5-bromo-1-etil-1*H*-indol-2-il)-6-(1-metoxietil)piridin-3-il)boronico (7,7 g, 14,5 mmol) y (*R*)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina (3,9 g, 27,8 mmol) en DCM (230 mL) en una atmósfera de O<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a rt durante 30 min, luego se agregó Cu(OAc)<sub>2</sub> (2,4 g, 13,2 mmol), la mezcla se calentó hasta 40 °C y se agitó durante la noche. Se agregó hielo/H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con EtOAc (5 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó para proporcionar acetato de 3-(5-bromo-1-etil-2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-((*R*)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (3,5 g, 27 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>33</sub>H<sub>45</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 624,3; se observó 625,5.

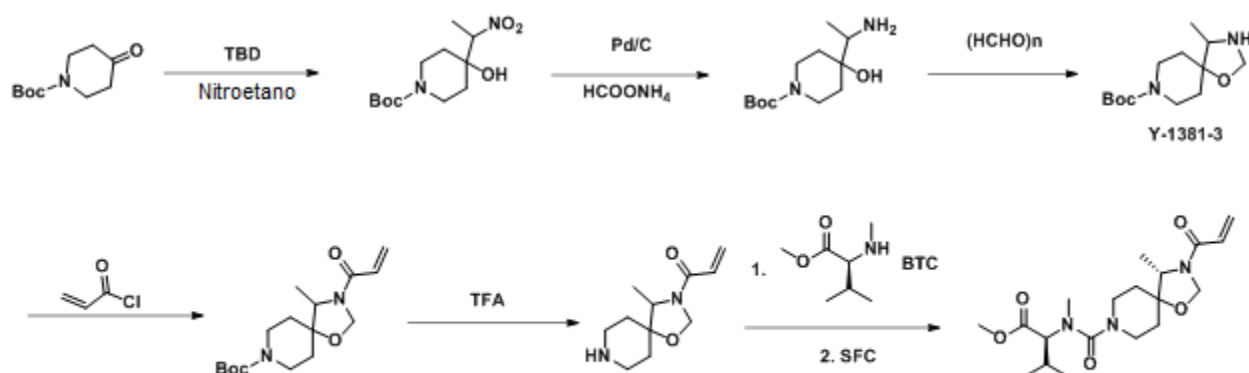
**Etapla 2.** Se agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,05 g, 7,6 mmol) y Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub> (395 mg, 0,61 mmol) a una mezcla de acetato de 3-(5-bromo-1-etil-2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-((*R*)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1*H*-indol-3-il)-2,2-dimetilpropilo (1,9 g, 3,0 mmol) y (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (1,89 g, 3,6 mmol) en dioxano (19 mL) y H<sub>2</sub>O (3,8 mL). La mezcla se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 3 horas, luego se diluyó con EtOAc (40 mL), se agregó hielo/H<sub>2</sub>O, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó para proporcionar (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(2-((*S*)-1-metoxietil)-5-((*R*)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-il)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (1,1 g, 29 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> se

calculó para C<sub>53</sub>H<sub>73</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub> 935,6; se observó 936,8.

**Etapla 3.** Se agregó LiOH.H<sub>2</sub>O (89 mg, 3,7 mmol) a una mezcla de (S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)fenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (900 mg, 0,92 mmol) en THF (4,5 mL), MeOH (4,5 mL) y H<sub>2</sub>O (4,5 mL) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 3 horas, luego se agregó hielo/H<sub>2</sub>O (10 mL), la mezcla se acidificó hasta pH ~5 con ácido cítrico y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (S)-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)fenil)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxílico (900 mg) como un sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>50</sub>H<sub>69</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub> 879,5; se observó 880,6.

**Etapla 4.** Se agregó DIPEA (3,94 g, 30,4 mmol), EDCI (4,4 g, 22,8 mmol) y HOBT (514 mg, 3,8 mmol) a una mezcla de ácido (S)-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)fenil)propanoil)hexahidropiridazina-3-carboxílico (670 mg, 0,76 mmol) en DCM (67 mL) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante la noche, luego se agregó hielo/H<sub>2</sub>O (100 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH<sub>4</sub>Cl saturado (3 x 100 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó para proporcionar ((6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>1</sup>-etil-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(1,3)-bencenacicloundecafano-4-il)carbamato de terc-butilo (450 mg, 62 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>50</sub>H<sub>67</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub> 861,5; se observó 862,7.

**Intermedio 20. Síntesis de éster metílico de N-((S)-3-acrilolil-4-metil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carbonil)-N-metil-L-valina**



**Etapla 1.** Se agregó (4-oxopiperidin-1-il)formiato de *terc*-butilo (200 g, 1 mol, 1 eq) y TBD (13,9 g, 0,1 mol, 0,1 eq) a una solución de nitroetano (1 L) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 4-hidroxi-4-(1-nitroetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (135 g, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS  $m/z$  = 299,2  $[M+H]^+$ , se calculó MW: 274,15.

**Etapla 2.** Se agregó Pd/C (13,6 g, 0,13 mol, 0,26 equiv) y AcOH (0,29 g, 4,9 mmol, 0,01 equiv) a una solución de 4-hidroxi-4-(1-nitroetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (135 g, 0,49 mol, 1 equiv) y HCOONH<sub>4</sub> (269 g, 4,3 mol, 8,7 equiv) en MeOH (1350 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas, después de lo cual la mezcla se ajustó hasta un valor pH de 8 con TEA (4,96 g, 0,1 equiv) y se filtró. La torta de filtración se lavó con DCM/MeOH (200 mL, 5/1). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice alcalina para proporcionar 4-(1-aminoetil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (135 g, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS  $m/z$  = 189,3  $[M+H-tBu]^+$ , se calculó MW: 244,34.

**Etapla 3.** Se agregaron MgSO<sub>4</sub> (39,1 g, 0,33 mol, 2 eq), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (79,7 g, 0,25 mol, 1,5 eq) y (HCHO)<sub>n</sub> (19,6 g, 0,65 mol, 4 eq) a una solución de [4-(1-aminoetil)-4-hidroxipiperidin-1-il] formiato de *terc*-butilo (40 g, 0,16 mol, 1 eq) en ACN (800 mL). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas en N<sub>2</sub>. Se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar {4-metil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il} formiato de *terc*-butilo (40 g, 97 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ESI-MS  $m/z$  = 257,3  $[M+H]^+$ , se calculó MW: 256,35.

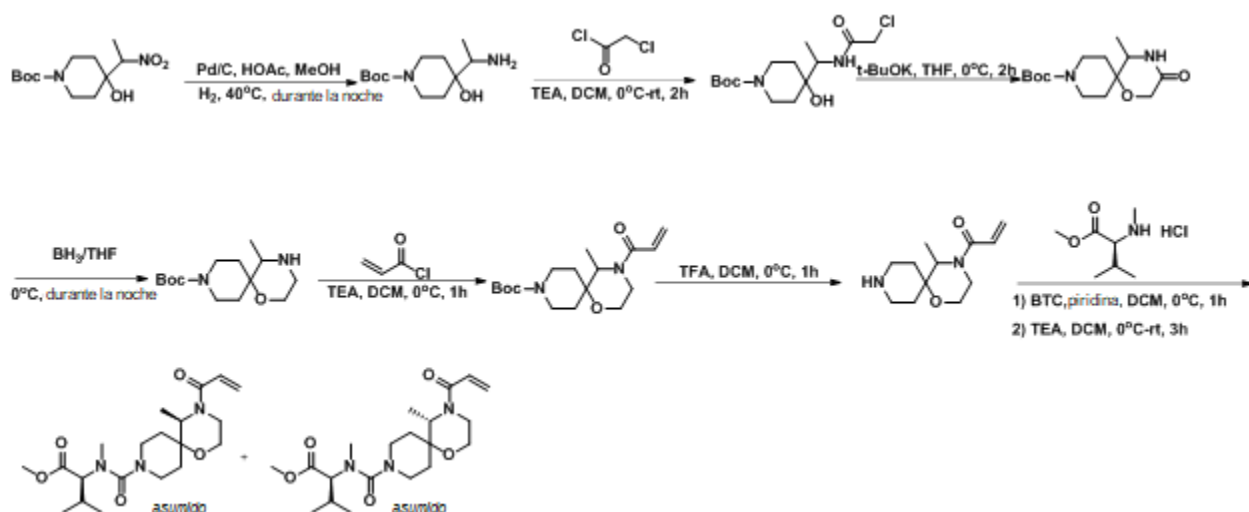
**Etapla 4.** Se agregó cloruro de prop-2-enoilo (15,5 g, 170,9 mmol, 1 eq) gota a gota a 0 °C a una mezcla de {4-metil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il} formiato de *terc*-butilo (40 g, 155,4 mmol, 1 eq) y NaHCO<sub>3</sub> (52,2 g, 621,6 mmol, 3 eq) en DCM (500 mL) y H<sub>2</sub>O (500 mL) y se agitó a 0 °C durante 1 hora. El producto resultante se filtró y se extrajo el filtrado con DCM (200 mL X2). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo

resultante se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar [4-metil-3-(prop-2-enoil)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il] formiato de *terc*-butilo (33 g, 68 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ESI-MS  $m/z = 311,1$   $[M+H]^+$ , se calculó MW: 310,39.

**Etapas 5.** Se agitó una mezcla de [4-metil-3-(prop-2-enoil)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il] formiato de *terc*-butilo (200 g, 0,64 mol, 1 equiv) en TFA/DCM (700 ml, 1/3, 2 L) durante 1 hora a 0 °C. La mezcla se concentró a presión reducida a 0~10 °C para proporcionar 1-(4-metil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-3-il)prop-2-en-1-ona bruto (350 g de sal de TFA, 36 % de pureza). ESI-MS  $m/z = 211,2$   $[M+H]^+$ , se calculó MW: 210,28.

**Etapas 6.** Se agregó BTC (36,5 g, 0,14 mol, 0,4 eq) en porciones a 0 °C a una solución de (2*S*)-3-metil-2-(metilamino)butanoato de metilo (63 g, 0,345 mol, 1 eq) y DIEA (360 g, 2,8 mol, 8 eq) en DCM (600 mL), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta -40 °C y se agregó gota a gota una solución de 1-{4-metil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-3-il}prop-2-en-1-ona (sal de TFA, 36 %, 175 g, 0,32 mol, 0,92 eq) en 300 ml de DCM. Luego, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta rt y se agitó durante 12 horas a ta. Luego, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo restante se diluyó con EA (0,5 L). La mezcla se lavó con salmuera (200 ml X 2), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar residuo bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar N-(3-acriloil-4-metil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carbonil)-N-metil-L-valinato de metilo como una mezcla racémica (168 g, 64 % de rendimiento). Una porción del producto racémico (85 g) se separó usando SFC quiral para proporcionar éster metílico de N-((*S*)-3-acriloil-4-metil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carbonil)-N-metil-L-valina. ESI-MS  $m/z = 382,2$   $[M+H]^+$ , se calculó MW: 381,2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  6,72 – 6,24 (m, 2H), 5,85 – 5,70 (m, 1H), 5,22 – 4,99 (m, 2H), 4,01 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 3,88 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,51 – 3,40 (m, 2H), 3,25 – 3,06 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,26 – 2,15 (m, 1H), 1,82 – 1,63 (m, 4H), 1,19 (dd,  $J = 6,5, 2,3$  Hz, 3H), 0,95 (dd,  $J = 12,3, 6,6$  Hz, 6H).

**Intermedio 21:** Síntesis de N-((*R*)-4-acriloil-5-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carbonil)-N-metil-L-valinato de metilo (150 mg, 23,6 %) como un aceite amarillo y N-((*S*)-4-acriloil-5-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carbonil)-N-metil-L-valinato de metilo del isómero 2



**Etapa 1.** En un vial de 100 mL se agregó 4-hidroxi-4-(1-nitroetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4 g, 14,5 mmol, 1,0 equiv), Pd/C (4 g) y MeOH (40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 40 °C en atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de celite y la torta de filtración se lavó con MeOH/DCM = 1:7 (3x50 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(1-aminoetil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,5 g, bruto) como un aceite marrón claro. ESI-MS  $m/z = 489,5$   $[M+H]^+$ ; se calculó MW: 488,5.

**Etapa 2.** En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 mL se agregaron 4-(1-aminoetil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 8,1 mmol, 1 equiv), DCM (20 mL) y TEA (2,5 g, 24,7 mmol, 3 equiv) a 0 °C. Luego, se agregó cloruro de cloroacetilo (925 mg, 8,1 mmol, 1,0 equiv) gota a gota a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La reacción se inactivó con agua/hielo y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio saturado (3x50 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía para proporcionar 4-(1-(2-cloroacetamido)etil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,19 g, 7,5 %) como un sólido amarillo claro. ESI-MS  $m/z = 221,2$   $[M+H-100]^+$ ; se calculó MW: 320,2.

**Etapa 3.** En un vial de 40 mL se agregaron 4-(1-(2-cloroacetamido)etil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 3,1 mmol, 1 equiv) y THF (10 mL) a 0 °C. Luego, se agregó t-BuOK (420 mg, 3,743 mmol, 1,20 equiv) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C en atmósfera de argón. La reacción se inactivó con agua/hielo y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio saturado (3x100 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó para proporcionar 5-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (700 mg, 64,7 %) como un sólido



blanco. ESI-MS  $m/z = 326,1 [M+H+41]^+$ ; se calculó MW: 284,2.

**Etapla 4.** En un vial de 40 mL se agregaron 5-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (450 mg, 1,5 mmol, 1 equiv) y THF (9 mL) a 0 °C. Se agregó  $BH_3$  1M en THF (6,8 mL) gota a gota a la solución a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 0 °C en atmósfera de argón. La reacción se inactivó con agua/hielo y la mezcla se alcalinizó hasta pH 8 con  $NaHCO_3$  saturado (ac.). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio saturado (3x50 mL), se secaron en  $Na_2SO_4$  anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 5-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 10 bruto) como un sólido amarillo claro. ESI-MS  $m/z = 271,2 [M+H]^+$ ; se calculó MW: 270,2.

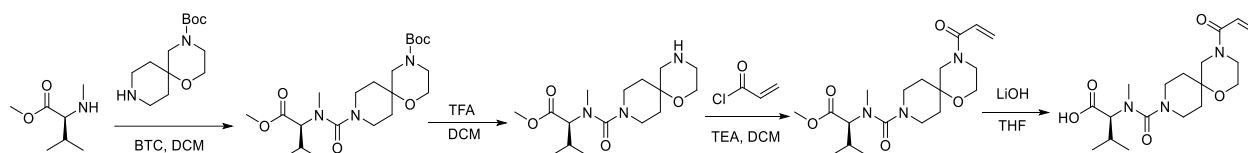
**Etapla 5.** En un vial de 40 mL se agregaron 5-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 1,47 mmol, 1 equiv), DCM (4 mL) y TEA (450 mg, 4,4 mmol, 3 equiv) a 0 °C. Luego se agregó cloruro de acrilóilo (268 mg, 2,9 mmol, 2 equiv) gota a gota a 0 °C en atmósfera de argón y se agitó durante 1 hora a 0 °C en atmósfera de argón. La reacción se inactivó con agua/hielo. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio saturado (3x10 mL), se secaron en  $Na_2SO_4$  anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (EA) para proporcionar 5-metil-4-(prop-2-enoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 28,1 %) como un aceite amarillo claro. ESI-MS  $m/z = 325,2 [M+H]^+$ ; se calculó MW: 324,2.

**Etapla 6.** En un vial de 40 mL se agregaron 5-metil-4-(prop-2-enoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (350 mg, 1,0 mmol, 1 equiv) y DCM (7 mL) a 0 °C. Luego, se agregó TFA (3,5 mL) gota a gota a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C en atmósfera de argón, después de lo cual se concentró la mezcla a presión reducida para proporcionar 1-(5-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)prop-2-en-1-ona (400 mg, bruto) como un aceite marrón. ESI-MS  $m/z = 225,4 [M+H]^+$ ; se calculó MW: 224,2.

**Etapla 7.** En un vial de 40 mL se agregaron trifosgeno (156 mg, 0,526 mmol, 0,33 equiv) y DCM (4 mL) a 0 °C. Se agregaron piridina (380 mg, 4,8 mmol, 2,99 equiv) y clorhidrato de metil-L-valinato (300 mg, 1,65 mmol, 1,0 equiv) en DCM (4 mL) gota a gota en 3 minutos a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora adicional a 0 °C. Se agregaron TEA (980 mg, 9,6 mmol, 6 equiv) y 1-(5-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)prop-2-en-1-ona (360 mg, 1,605 mmol, 1 equiv) en DCM (4 mL) gota a gota a la mezcla de reacción a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La reacción se inactivó con agua/hielo y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio saturado (3x50 mL), se secaron en  $Na_2SO_4$  anhidro y se

filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar la mezcla bruta de producto racémico. El residuo se purificó mediante HPLC quiral para proporcionar N-((R)-4-acriloil-5-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carbonil)-N-metil-L-valinato de metilo del isómero 1 (150 mg, 23,6 %) como un aceite amarillo y N-((S)-4-acriloil-5-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carbonil)-N-metil-L-valinato de metilo del isómero 2 (110 mg, 17,3 %) como un aceite amarillo. ESI-MS  $m/z$  = 396,3  $[M+H]^+$ ; se calculó MW: 395,2.

## Intermedio 22. Síntesis de ácido (2S)-3-metil-2-[metil(4-(prop-2-enoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carbonil)amino]butanoico



**Etapla 1.** A una mezcla de ditriclorometilcarbonato (135 mg, 0,45 mmol) y DCM (1 mL) a 0 °C se añadió una mezcla de (2S)-3-metil-2-(metilamino)butanoato de metilo (200 mg, 1,4 mmol) y piridina (327 mg, 4,1 mmol) en DCM (1 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y a continuación se añadieron gota a gota 1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4-carboxilato de ter-butilo (353 mg, 1,4 mmol), TEA (418 mg, 4,1 mmol) en DCM (2 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se concentró a presión reducida. Se añadió salmuera (20 mL) al residuo y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 9-[[[(2S)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4-carboxilato de ter-butilo (335 mg, 57 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> 427,3; experimental 428,2.

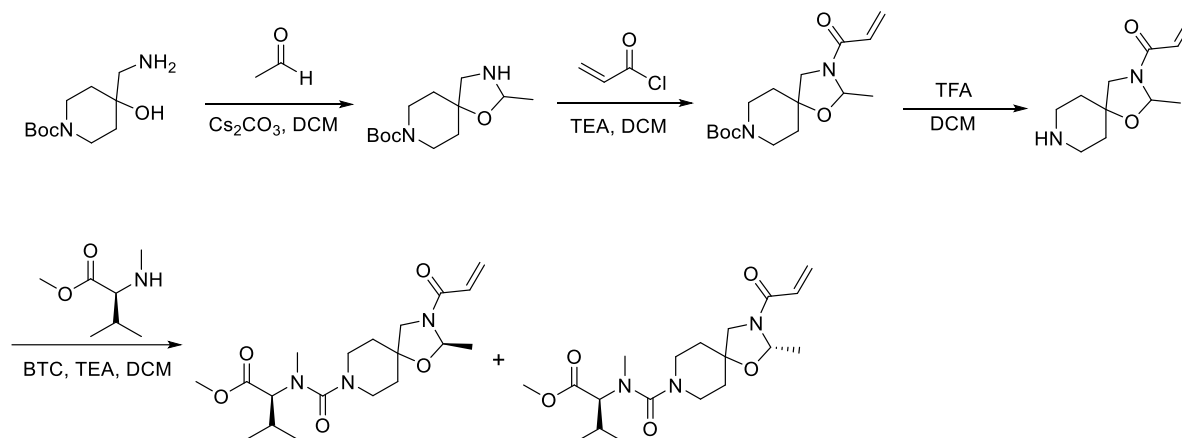
**Etapla 2.** A una mezcla de 9-[[[(2S)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4-carboxilato de ter-butilo (330 mg, 0,77 mmol) en DCM (2,4 mL) a 0 °C se añadió TFA (0,8 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante h, luego se alcalinizó a pH ~7 con NaHCO<sub>3</sub> saturado y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (2S)-3-metil-2-[metil(1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carbonil)amino]butanoato de metilo (280 mg, crudo) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 327,2; experimental 328,1.

**Etapla 3.** A una mezcla de (2S)-3-metil-2-[metil(1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carbonil)amino]butanoato (270 mg, 0,83 mmol) y TEA (1,67 g, 16,5 mmol) en DCM (3 mL) a 0 °C se añadió cloruro de acrilóilo (75 mg, 0,83 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1

h, después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar (2S)-3-metil-2-[metil(4-(prop-2-enoil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carbonil)amino]butanoato de metilo (230 mg, 73 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 381,2; experimental 382,2.

- 5 **Etapa 4.** A una mezcla de (2S)-3-metil-2-[metil(4-(prop-2-enoil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carbonil)amino]butanoato (220 mg, 0,58 mmol) en THF (1,8 mL) y H<sub>2</sub>O (0,6 mL) a 0 °C se añadió LiOH (21 mg, 0,87 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 día, después se acidificó a pH ~4 con HCl acuoso y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar ácido (2S)-3-metil-2-[metil(4-(prop-2-enoil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carbonil)amino]butanoico (137 mg, 65 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 367,2; experimental 368,2.

15 **Intermedio 23. Síntesis de N-((S)-3-acriloil-2-metil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carbonil)-N-metil-L-valinato de metilo y N-((R)-3-acriloil-2-metil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carbonil)-N-metil-L-valinato de metilo**



- Etapa 1.** A una mezcla de 4-(aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (5,0 g, 21,7 mmol) en DCM (50 mL) se añadió MgSO<sub>4</sub> (10 g), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,07 g, 21,7 mmol) y acetaldehído (0,96 g, 21,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se filtró y la torta del filtro se lavó con EtOAc (5 x 100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-metil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxilato de ter-butilo (6 g) como un aceite, que se utilizó directamente en el siguiente paso. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 256,2; experimental 257,4.

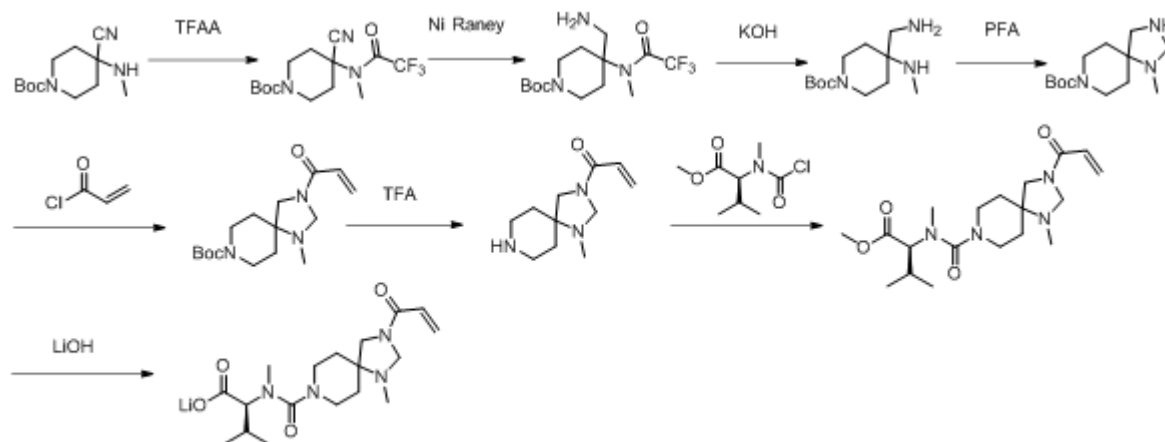
- 25 **Etapa 2.** A una mezcla de 2-metil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxilato de ter-butilo (5,9 g, 23,0 mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C se añadió TEA (6,99 g, 69,1 mmol) y cloruro de acrilóilo (2,08 g, 23,0 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, después se añadió hielo/H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-acriloil-2-metil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxilato de ter-butilo (2,7 g, 38 %) como un aceite.

**Etapas 3.** A una mezcla de 3-acriloil-2-metil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxilato de ter-butilo (2,65 g, 8,5 mmol) en DCM (26 mL) a 0 °C se añadió TFA (13 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se concentró a presión reducida para dar 1-(2-metil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-3-il)prop-2-en-1-ona (4,8 g) como un aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 210,1; experimental 211,2.

**Etapas 4.** A una mezcla de BTC (0,40 g, 1,4 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C se añadió metil-L-valinato HCl (0,73 g, 4,1 mmol) y piridina (1,28 g, 16,2 mmol) en DCM (7 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se añadió TEA (4,10 g, 40,5 mmol) y 1-(2-metil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-3-il)prop-2-en-1-ona (1,70 g, 8,1 mmol) en DCM. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, después se añadió hielo/H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa y HPLC preparativa para dar N-((S)-3-acriloil-2-metil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carbonil)-N-metil-L-valinato de metilo (750 mg) y N-((R)-3-acriloil-2-metil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carbonil)-N-metil-L-valinato de metilo (730 mg) como un aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 381,2; experimental 382,2.

**Intermedio 24. Síntesis del ácido (2S)-3-metil-2-{metil[1-metil-3-(prop-2-enoil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il]carbonilamino}butanoico, sal de litio**



**Etapas 1.** A una mezcla de formiato de ter-butilo [4-ciano-4-(metilamino)piperidin-1-il] (14,4 g, 63 mmol) y piridina (8 g, 125,6 mmol) en THF (200 mL) a 0 °C se añadió TFAA (15,8 g, 75,2 mmol). La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 1 h, después se concentró a presión reducida. El

residuo se disolvió en EtOAc (100 mL), se lavó con HCl 1N (100 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 4-ciano-4-(2,2,2-trifluoro-N-metilacetamido)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (15,9 g, 71 % de rendimiento) como sólido.

5 LCMS (ESI): m/z [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub> 358,1; experimental 358,2.

**Etapla 2.** Una mezcla de 4-ciano-4-(2,2,2-trifluoro-N-metilacetamido)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (9,6 g, 28 mmol) en EtOH (100 mL) y níquel Raney (2 g) se agitó bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> (15 psi) durante 16 h. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 4-(aminometil)-4-(2,2,2-trifluoro-metilacetamido)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (3,9 g, 40 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 339,2; experimental 340,2.

**Etapla 3.** A una mezcla de 4-(aminometil)-4-(2,2,2-trifluoro-metilacetamido)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (3,9 g, 12 mmol) en MeOH (40 mL) y H<sub>2</sub>O (8 mL) se añadió KOH (3,45 g, 60 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 1 h, después se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. El acuoso se extrajo con DCM (30 mL x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-(aminometil)-4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (2,9 g, 92 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 243,2; experimental 244,2.

**Etapla 4.** A una mezcla de [4-(aminometil)-4-(metilamino)piperidin-1-il] formiato de ter-butilo (1,4 g, 5,7 mmol) en Et<sub>2</sub>O (15 mL) se añadió paraformaldehído (0,77 g, 25,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se filtró y la torta del filtro se lavó con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida para dar formiato de ter-butilo {1-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il} (1,2 g, 77 % de rendimiento) como un aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 255,2; experimental 256,3.

**Etapla 5.** A una mezcla de formiato de ter-butilo {1-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il} (1,4 g, 5,5 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (1,16 g, 13,7 mmol) en H<sub>2</sub>O (15 mL) y DCM (15 mL) a 0 °C se añadió cloruro de prop-2-enoilo (0,55 g, 6 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se añadió H<sub>2</sub>O (30 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las capas orgánicas obtenidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar formiato de ter-butilo [1-metil-3-(prop-2-enoil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il] (0,8 g, 43 % de rendimiento) como aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 309,2; experimental 310,3.

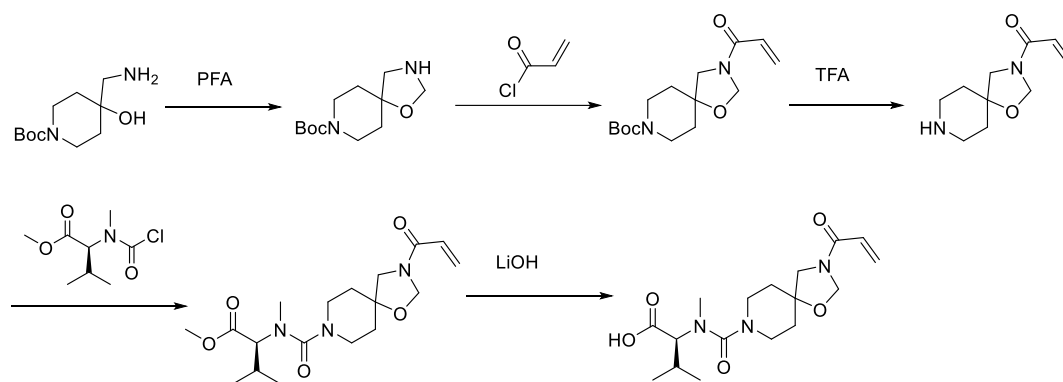
**Etapla 6.** A una mezcla de formiato de ter-butilo [1-metil-3-(prop-2-enoil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il] (800 mg, 2,6 mmol) en DCM (6 mL) se añadió TFA (2 mL). La mezcla

se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró a presión reducida para dar 1-{1-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-3-il}prop-2-en-1-ona (540 mg), que se utilizó directamente en el siguiente paso. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O 209,2; experimental 210,3.

- 5 **Etapa 7.** A una mezcla de 1-{1-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-3-il}prop-2-en-1-ona (540 mg, 2,6 mmol) y (2S)-2-[(clorocarbonil)(metil)amino]-3-metilbutanoato (589 mg, 2,83 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C se añadió TEA (781 mg, 7,74 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se añadió H<sub>2</sub>O (30 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las capas orgánicas obtenidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se  
10 concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el aceite de metil (2S)-3-metil-2-[1] en forma de aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 380,2; experimental 381,3.

- Etapa 8.** A una mezcla de (2S)-3-metil-2-{metil[1-metil-3-(prop-2-enil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il]carbonilamino}butanoato de metilo (600 mg, 1,6 mmol) en THF (3 mL) se añadió LiOH (75,5 mg, 3,15 mmol) en H<sub>2</sub>O (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se liofilizó para obtener el ácido (2S)-3-metil-2-{metil[1-metil-3-(prop-2-enil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il]carbonilamino}butanoico, sal de litio (500 mg, rendimiento del 78 %) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 366,2; experimental 367,2.

- 20 **Intermedio 25. Síntesis del ácido (2S)-3-metil-2-{metil[3-(prop-2-enil)-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il]carbonilamino}butanoico**



- Etapa 1.** A una mezcla de 4-(aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (26 g, 112,9 mmol) en MeOH (52 mL) y NaOH 3M (260 mL) se añadió HCHO (37 % en peso en H<sub>2</sub>O; 52 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se extrajo con DCM (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxilato de ter-butilo (28,8 g) como un aceite. El producto bruto se utilizó directamente en el siguiente paso. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 242,2; experimental 243,2.

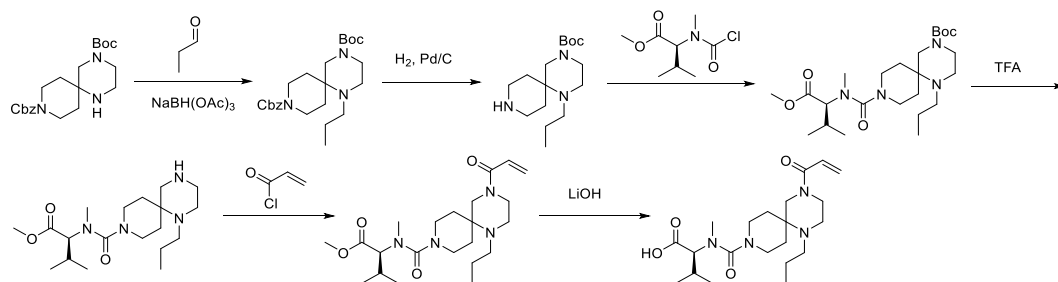
**Etapa 2.** A una mezcla de 1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxilato de ter-butilo (14,4 g, 59,4 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (14,97 g, 178,2 mmol) en DCM (75 mL) y H<sub>2</sub>O (75 mL) a 0 °C se añadió cloruro de prop-2-enoilo (8,06 g, 89,1 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-(prop-2-enoil)-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxilato de ter-butilo (10 g, 54 % de rendimiento) como un aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 296,2; experimental 297,2.

**Etapa 3.** A una mezcla de 3-(prop-2-enoil)-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxilato de ter-butilo (1,0 g, 3,4 mmol) en DCM (6 mL) se añadió TFA (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró a presión reducida para dar 1-{1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-3-il}prop-2-en-1-ona (0,67 g) como un aceite. El producto se utilizó para el siguiente paso directamente. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 196,1; experimental 197,1.

**Etapa 4.** A una mezcla de (2S)-2-[(clorocarbonil)amino]-3-metilbutanoato de metilo (0,66 g, 3,4 mmol) y TEA (1,72 g, 17 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C se añadió 1-{1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-3-il}prop-2-en-1-ona (0,67 g, 3,4 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se añadió H<sub>2</sub>O (30 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar (2S)-3-metil-2-{metil[3-(prop-2-enoil)-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il]carbonilamino}butanoato de metilo (600 mg, 47 % de rendimiento) como aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 367,2; experimental 368,3.

**Etapa 5.** A una mezcla de (2S)-3-metil-2-{metil[3-(prop-2-enoil)-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il]carbonilamino}butanoato de metilo (600 mg, 1,63 mmol) en THF (5 mL) se añadió una solución de hidróxido de litio (78 mg, 3,3 mmol) en H<sub>2</sub>O (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se ajustó a pH ~4 con HCl 1N, y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar ácido (2S)-3-metil-2-{metil[3-(prop-2-enoil)-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il]carbonilamino}butanoico (500 mg) como aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 353,2; experimental 354,2.

**Intermedio 26. Síntesis del ácido (2S)-3-metil-2-{metil[4-(prop-2-enoil)-1-propil-1,4,9-triazaespiro[5.5]undecan-9-il]carbonilamino}butanoico, sal de litio**



**Etapa 1.** A una mezcla de 9-{3-[(formiloxi)metil]fenil}-1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano-4-carboxilato de ter-butilo (1,0 g, 2,6 mmol) y propanal (0,3 g, 5,2 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,1 g, 5,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió H<sub>2</sub>O (20 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 9-{3-[(formiloxi)metil]fenil}-1-propil-1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano-4-carboxilato de ter-butilo (0,7 g, rendimiento del 62 %) como aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 431,3; experimental 432,3.

**Etapa 2.** Una mezcla de 9-{3-[(formiloxi)metil]fenil}-1-propil-1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano-4-carboxilato de ter-butilo (600 mg, 1,39 mmol) y Pd/C al 10 % (148 mg, 1,39 mmol) en THF (10 mL) se agitó bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> (15 psi) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 1-propil-1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano-4-carboxilato de ter-butilo (500 mg) como un aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 297,2; experimental 298,2.

**Etapa 3.** A una mezcla de (2S)-2-[(clorocarbonil)(metil)amino]-3-metilbutanoato (314 mg, 1,5 mmol) en DCM (5 mL) a 0 °C se añadió TEA (458 mg, 4,5 mmol) y 1-propil-1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano-4-carboxilato de ter-butilo (450 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se añadió H<sub>2</sub>O (20 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 9-[(2S)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil]-1-propil-1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano-4-carboxilato de ter-butilo (650 mg, 83 % de rendimiento) como aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 468,3; experimental 469,3.

**Etapa 4.** A una mezcla de 9-[(2S)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il](metil)carbamoil]-1-propil-1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano-4-carboxilato de ter-butilo (550 mg, 1,17 mmol) en DCM (6 mL) a 0 °C se añadió TFA (2 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y luego se

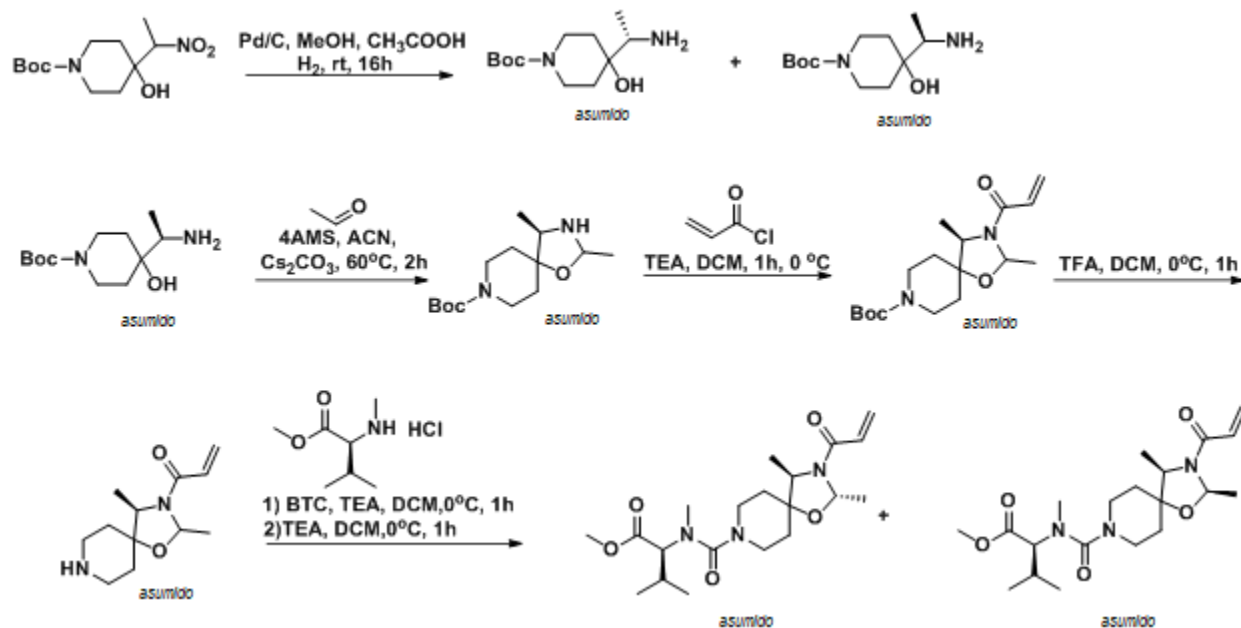


concentró a presión reducida para dar (2S)-3-metil-2-[metil({1-propil-1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano-9-il}carbonil)amino]butanoato (435 mg), que se utilizó directamente en el siguiente paso. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 368,3; experimental 369,3.

**Etapas 5.** A una mezcla de (2S)-3-metil-2-[metil({1-propil-1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano-9-il}carbonil)amino]butanoato (435 mg, 1,18 mmol) en DCM (5 mL) y H<sub>2</sub>O (5 mL) a 0 °C se añadió NaHCO<sub>3</sub> (991 mg, 11,8 mmol) y cloruro de prop-2-enoilo (214 mg, 2,36 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se añadió H<sub>2</sub>O (20 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar (2S)-3-metil-2-{metil[4-(prop-2-enoil)-1-propil-1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano-9-il]carbonilamino}butanoato de metilo (460 mg, 83 % de rendimiento) como aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 422,3; experimental 423,3.

**Etapas 6.** A una mezcla de (2S)-3-metil-2-{metil[4-(prop-2-enoil)-1-propil-1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano-9-il]carbonilamino}butanoato de metilo (100 mg, 0,24 mmol) en THF (1 mL) se añadió una mezcla de LiOH (11,3 mg, 0,47 mmol) en H<sub>2</sub>O (1,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se liofilizó para obtener el ácido (2S)-3-metil-2-{metil[4-(prop-2-enoil)-1-propil-1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano-9-il]carbonilamino}butanoico, sal de litio (96 mg) como sólido, que se utilizó directamente en el siguiente paso. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 408,3; experimental 409,3.

**Intermedio 27. Síntesis de N-((2S,4R)-3-acriloil-2,4-dimetil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carbonil)-N-metil-L-valinato de metilo (52 mg) y N-((2R,4R)-3-acriloil-2,4-dimetil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carbonil)-N-metil-L-valinato de metilo**



**Etapla 1.** En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 mL se agregaron 4-hidroxi-4-(1-nitroetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (20 g, 72,9 mmol, 1,0 equiv), Pd/C (20 g, 187,9 mmol, 2,6 equiv) y MeOH (100 mL, 2469,9 mmol, 33,9 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de celite y la torta de filtración se lavó con 3x100 mL de MeOH : DCM=1:7. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía para proporcionar 4-(1-aminoetil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,8 g, 60,63 %) como un sólido marrón. El producto racémico (6,8 g) se purificó mediante SFC quiral para proporcionar (S)-4-(1-aminoetil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3 g) y (R)-4-(1-aminoetil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,9 g) como un aceite amarillo. ESI-MS  $m/z$  = 245,3  $[M+H]^+$ ; se calculó MW: 244,2.

**Etapla 2.** En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 mL se agregaron (R)-4-(1-aminoetil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,9 g, 12,0 mmol, 1,0 equiv), 4AMS (2,9 g),  $CS_2CO_3$  (7,8 g, 24,0 mmol, 2 equiv), ACN (30 mL) y acetaldehído (0,53 g, 12,0 mmol, 1 equiv) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 60 °C. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo (3x10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (4R)-2,4-dimetil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (2,63 g, bruto) como un sólido amarillo claro. El producto bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS  $m/z$  = 271,4  $[M+H]^+$ ; se calculó MW: 270,2.

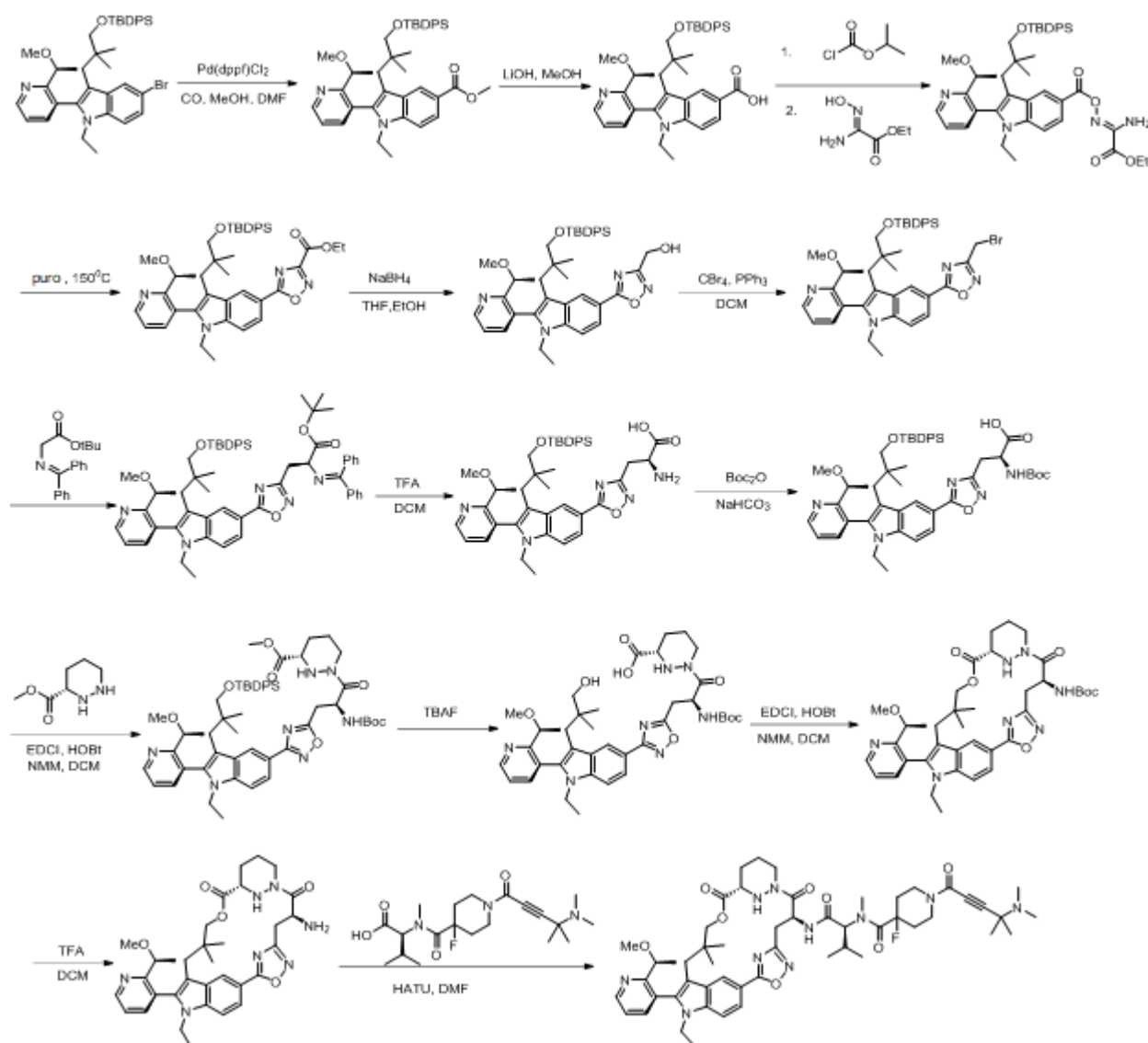
**Etapla 3.** En un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregaron (4R)-2,4-dimetil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (2,5 g, 9,3 mmol, 1,0 equiv), DCM (25 mL), cloruro de acrilóilo (845,5 mg, 9,3 mmol, 1 equiv) y TEA (2,8 g, 28,1 mmol, 3 equiv) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 0 °C. La reacción se inactivó con agua/hielo a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron en  $Na_2SO_4$  anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía para proporcionar (4R)-2,4-dimetil-3-(prop-2-enoil)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, 49,2 %) como un aceite amarillo. ESI-MS  $m/z$  = 269,4  $[M-55]^+$ ; se calculó MW: 324,2

**Etapla 4.** En un vial de 40 mL se agregaron (4S)-3-acrilóil-2,4-dimetil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1,4 g, 4,4 mmol, 1,0 equiv) y DCM (14,5 mL) a temperatura ambiente. Luego, el TFA (7,2 mL, 97,6 mmol, 21,8 equiv) se agregó gota a gota en 5 minutos a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional a 0 °C. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar 1-((4S)-2,4-dimetil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-3-il)prop-2-en-1-ona (3,5 g, bruto) como un aceite amarillo. ESI-MS  $m/z$  = 225,1  $[M+H]^+$ ; se calculó MW: 224,2.

**Etapla 5.** Se agregó la mezcla de clorhidrato de metil-L-valinato de metilo (614 mg, 4,2 mmol, 0,5

equiv) y piridina (1340 mg, 16,9 mmol, 2 equiv) en DCM (8 ml) a 0 °C a una solución agitada de BTC (402 mg, 1,3 mmol, 0,16 equiv) en DCM (9 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C, después de lo cual se agregaron TEA (4285 mg, 42,3 mmol, 5 equiv) y 1-[(4R)-2,4-dimetil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-3-il]prop-2-en-1-ona (1,9 g, 8,4 mmol, 1 equiv) en DCM a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas adicionales a 0 °C y luego se inactivó con agua/hielo a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4 x 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía para proporcionar N-((4S)-3-acetil-2,4-dimetil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carbonil)-N-metil-L-valinato de metilo racémico (1,2 g, 32 % de rendimiento) como un aceite amarillo. El producto racémico (1,2 g) se purificó mediante HPLC quiral para proporcionar N-((2S,4R)-3-acriloil-2,4-dimetil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carbonil)-N-metil-L-valinato de metilo (52 mg) y N-((2R,4R)-3-acriloil-2,4-dimetil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carbonil)-N-metil-L-valinato de metilo (0,9 g) como un aceite amarillo. ESI-MS m/z = 396,0 [M+H]<sup>+</sup>; se calculó MW: 395,2

**Ejemplo 1. Síntesis de 1-(4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-inoil)-N-((2S)-1-(((6S,4S,Z)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(5,3)-oxadiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-4-fluoro-N-metilpiperidin-4-carboxamida (A118)**



**Etap 1.** Una mezcla de (2M)-5-bromo-3-[3-[(ter-butildifenilsil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol (10,0 g, 14,6 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (1,19 g, 1,46 mmol) y TEA (2,66 g, 26,3 mmol) en DMF (50 mL) y MeOH (1 mL) bajo una atmósfera de CO se calentó a 100 °C y se agitó durante la noche. Se añadió H<sub>2</sub>O (100 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar (2M)-3-[3-[(ter-butildifenilsil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-carboxilato (8,0 g, 74 % de rendimiento) como espuma. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>41</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si 662,4; experimental 663,4.

**Etap 2.** A una mezcla de (2M)-3-[3-[(ter-butildifenilsil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-carboxilato (3,90 g, 5,9 mmol) en THF (10 mL) y MeOH (30 mL) a 0 °C se añadió LiOH (0,70 g, 29,2 mmol) en H<sub>2</sub>O (30 mL) gota a gota. La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 3 h, después se acidificó a pH ~7 con HCl acuoso y la mezcla se extrajo con

EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar ácido (2M)-3-[3-[(ter-butildifenil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-carboxílico (2,89 g) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si 648,3; experimental 649,3.

**Etapla 3.** A una mezcla de ácido (2M)-3-[3-[(ter-butildifenil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-carboxílico (2,00 g, 3,1 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,85 g, 6,2 mmol) en DCM (20 mL) a 0 °C se añadió cloroformato de isopropilo (0,76 g, 6,2 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, después se añadió H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (20 mL) y se añadieron [(Z)-N-hidroxicarbamimidoil]formiato de etilo (0,81 g, 6,2 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,85 g, 6,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se añadió H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar [(Z)-N-[(Z)-(2M)-3-[3-[(ter-butildifenilsil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-carbonil]carbamimidoil]formiato de etilo (1,23 g, rendimiento del 45 %) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>44</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Si 762,4; experimental 763,3.

**Etapla 4.** El [(Z)-N-[(Z)-(2M)-3-[3-[(ter-butildifenilsil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-carboniloxi]carbamimidoil]formiato (1,30 g, 1,7 mmol) se calentó a 150 °C y se agitó durante 4 h, después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 5-[(2M)-3-[3-[(ter-butildifenil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (600 mg, rendimiento del 28 %) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>44</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si 744,4; experimental 745,3.

**Etapla 5.** A una mezcla de 5-[(2M)-3-[3-[(ter-butildifenilsil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (1,1 g, 1,5 mmol) en EtOH (6 mL) y THF (6 mL) a 0 °C se añadió NaBH<sub>4</sub> (112 mg, 3,0 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió NH<sub>4</sub>Cl saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar [5-[(2M)-3-[3-[(ter-butildifenil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]metanol (900 mg, 78 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>42</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si 702,4; experimental 703,4.

**Etapla 6.** A una mezcla de [5-[(2M)-3-[3-[(ter-butildifenilsil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-

[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]metanol (900 mg, 1,3 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (504 mg, 1,92 mmol) en DCM (9 mL) se añadió CBr<sub>4</sub> (637 mg, 1,92 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se añadió H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar (2M)-5-[3-(bromometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-[3-[(ter-butildifenilsil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol (700 mg, 36 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>42</sub>H<sub>49</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si 764,3; experimental 765,2.

**Etapa 7.** A una mezcla de (2M)-5-[3-(bromometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-[3-[(ter-butildifenilsil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol (1,0 g, 1,3 mmol) y 2-[(difenilmetilideno)amino]acetato de ter-butilo (579 mg, 2,0 mmol) en tolueno (4,2 mL) y DCM (1,8 mL) a 0 °C se añadió KOH (7,0 g, 124,8 mmol) en H<sub>2</sub>O (2 mL) y zirconio (158 mg, 0,26 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h, después se añadió H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-[5-[(2M)-3-[3-[(ter-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-[(difenilmetilideno)amino]propanoato (350 mg, 25 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>61</sub>H<sub>69</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Si 979,5; experimental 980,4.

**Etapa 8.** A una mezcla de 3-[5-[(2M)-3-[3-[(ter-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-[(difenilmetilideno)amino]propanoato (1,80 g, 1,8 mmol) en DCM (18 mL) a 0 °C se añadió TFA (18 mL) gota a gota. La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 2 h, después se concentró a presión reducida para dar ácido 2-amino-3-[5-[(2M)-3-[3-[(ter-butildifenilsil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]propanoico (4 g) como aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>44</sub>H<sub>53</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Si 759,4; experimental 760,2.

**Etapa 9.** A una mezcla de ácido 2-amino-3-[5-[(2M)-3-[3-[(ter-butildifenilsil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]propanoico (4,0 g, 5,3 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (2,65 g, 30 mmol) en THF (20 mL) y H<sub>2</sub>O (20 mL) se añadió Boc<sub>2</sub>O (1,72 g, 7,9 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se añadió H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar ácido

2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-[5-[(2M)-3-[3-[(ter-butildifenil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]propanoico (1,2 g, 21 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>49</sub>H<sub>61</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>Si 859,4; experimental 860,2.

5 **Etapa 10.** A una mezcla de ácido 2-[(ter-butoxicarbonilo)amino]-3-[5-[(2M)-3-[3-[(ter-butildifenilsil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]propanoico (1,00 g, 1,2 mmol), metil (3S)-1,2-diazinano-3-carboxilato (0,34 g, 2,3 mmol), HOBT (0,08 g, 0,6 mmol) y DIPEA (1,50 g, 11,6 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió EDCI (0,33 g, 1,7 mmol) en porciones. La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 2 h, después se añadió H<sub>2</sub>O (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar metil (3S)-1-[(2S)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-[5-(3-[3-[(ter-butildifenilsil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxilato (800 mg, rendimiento del 63 %) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>55</sub>H<sub>71</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub>Si 985,5; experimental 986,6.

15 **Etapa 11.** A una mezcla de metil (3S)-1-[(2S)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-[5-(3-[3-[(ter-butildifenilsil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxilato (800 mg, 0,8 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió 1M de TBAF en THF (5 mL) gota a gota. La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante la noche, después se añadió H<sub>2</sub>O (100 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (3S)-1-[(2S)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-[5-[(2M)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxílico (680 mg) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>38</sub>H<sub>51</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub> 733,3; experimental 734,3.

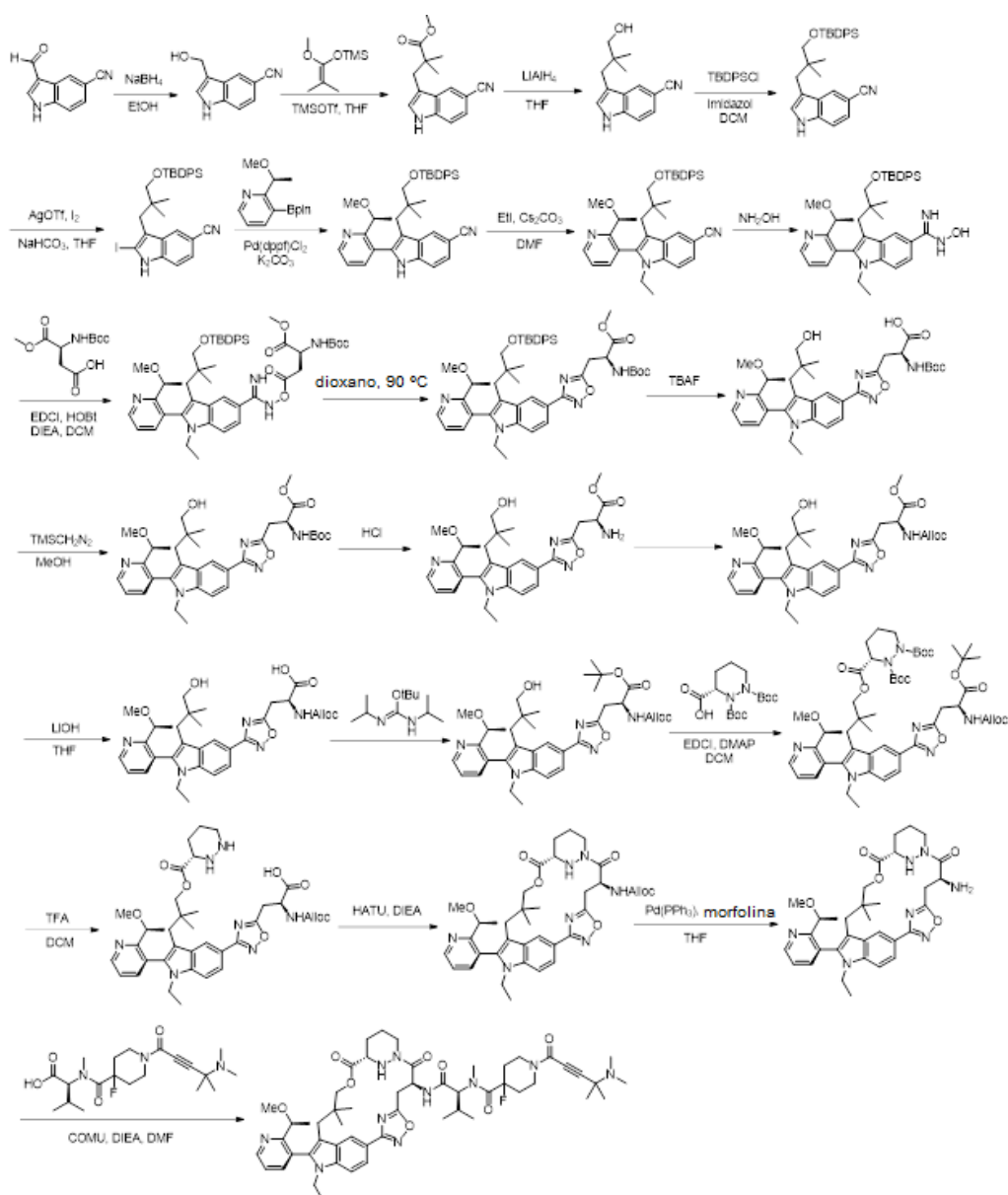
25 **Etapa 12.** A una mezcla de ácido (3S)-1-[(2S)-2-[(ter-butoxicarbonilo)amino]-3-[5-[(2M)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxílico (500 mg, 0,68 mmol), HOBT (460 mg, 3,4 mmol) y DIPEA (2,64 g, 20,4 mmol) en DCM (100 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió EDCI (2,61 g, 13,6 mmol) en porciones. La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante la noche, después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa para dar ter-butil ((6S,4S,Z)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(5,3)-oxadiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazinacicoundecafan-4-il)carbamato (22 mg, 18 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>38</sub>H<sub>49</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub> 715,4; experimental 716,2.

**Etapla 13.** A una mezcla de ter-butil ((6S,4S,Z)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(5,3)-oxadiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)carbamato (20 mg, 0,03 mmol) en DCM (0,30 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió TFA (0,1 mL) gota a gota. La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 1 h, después se concentró a presión reducida para dar (6S,4S,Z)-4-amino-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(5,3)-oxadiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-5,7-diona (30 mg) como aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> 615,3; experimental 616,4.

**Etapla 14.** A una mezcla de (6S,4S,Z)-4-amino-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(5,3)-oxadiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-5,7-diona (20 mg, 0,03 mmol), DIPEA (42 mg, 0,33 mmol) y ácido (2S)-2-(1-[1-[4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-inoil]-4-fluoropiperidin-4-il]-N-metilformamido)-3-metilbutanoico (19 mg, 0,05 mmol) en DMF (1 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió HATU (16 mg, 0,04 mmol) en porciones. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, después se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-inoil)-N-((2S)-1-(((6S,4S,Z)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(5,3)-oxadiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-4-fluoro-N-metilpiperidine-4-carboxamida (2,4 mg, 7 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>53</sub>H<sub>71</sub>N<sub>10</sub>O<sub>8</sub> 994,5; experimental 995,4; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,78 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,95 – 7,68 (m, 3H), 7,55 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,07 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,34 – 4,20 (m, 7H), 3,70 – 3,49 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,17 – 3,03 (m, 5H), 2,98 – 2,89 (m, 3H), 2,77 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,46 – 2,41 (m, 1H), 2,20 (dd, J = 10,7, 6,6 Hz, 7H), 2,15 – 2,03 (m, 5H), 1,81 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,65 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,37 (t, J = 6,3 Hz, 9H), 1,03 – 0,86 (m, 10H), 0,88 – 0,80 (m, 2H), 0,80 – 0,74 (m, 3H).

**Ejemplo 2. Síntesis de 1-(4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-inoil)-N-((2S)-1-(((6S,4S,Z)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(3,5)-oxadiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-4-fluoro-N-metilpiperidin-4-carboxamida (A127)**





**Etap 1.** A una mezcla de 3-formil-1H-indol-5-carbonitrilo (24,8 g, 145,7 mmol) en EtOH (248 mL) a 0 °C se añadió NaBH<sub>4</sub> (8,05 g, 218,6 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y después se añadió NH<sub>4</sub>Cl saturado (500 mL), y los volátiles se eliminaron a presión reducida. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 200 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 200 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-(hidroximetil)-1H-indol-5-carbonitrilo (21 g, 84 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M-H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O 172,1; experimental 171,1.

**Etap 2.** A una mezcla de 3-(hidroximetil)-1H-indol-5-carbonitrilo (20,0 g, 116,2 mmol) en THF (200 mL) a -40 °C bajo una atmósfera de Ar se añadió [(1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-

il)oxi]trimetilsilano (50,62 g, 290,4 mmol) y TMSOTf (19,36 g, 87,1 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 h, después se añadió salmuera (200 mL) a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Las capas acuosa y orgánica se dividieron y la capa orgánica se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-(5-ciano-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (22 g, 74 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z  $[\text{M}-\text{H}]^{+}$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$  256,1; experimental 255,1.

**Etapa 3.** A la mezcla de 3-(5-ciano-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (22 g, 85,8 mmol) en THF (220 mL) a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  se añadió gota a gota  $\text{LiAlH}_4$  1M en THF (171,7 mL, 171,7 mmol). La mezcla se agitó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 h, después se añadió  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ , la mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con DCM (3 x 300 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-carbonitrilo (12,8 g, 65 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z  $[\text{M}-\text{H}]^{+}$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$  228,1; experimental 255,1.

**Etapa 4.** A una mezcla de 3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-carbonitrilo (15,0 g, 65,7 mmol) en DCM (150 mL) a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  se añadió imidazol (11,18 g, 164,3 mmol) y TBDPSCI (23,48 g, 85,4 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche, después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-[3-[(ter-butildifenil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-5-carbonitrilo (30 g, 97 % de rendimiento) como un aceite. LCMS (ESI): m/z  $[\text{M}-\text{H}]^{+}$  calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{OSi}$  466,2; experimental 465,2.

**Etapa 5.** A una mezcla de 3-[3-[(ter-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-5-carbonitrilo (18,0 g, 38,6 mmol) en THF (180 mL) a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$  se añadió  $\text{NaHCO}_3$  (3,89 g, 46,3 mmol),  $\text{AgOTf}$  (10,9 g, 42,4 mmol) e  $\text{I}_2$  (8,81 g, 34,7 mmol). La mezcla se agitó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 h, después se añadió  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  acuoso al 5 % y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 200 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-[3-[(ter-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-2-yodo-1H-indol-5-carbonitrilo (18,2 g, rendimiento del 80 %) como sólido. LCMS (ESI): m/z  $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$  calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{IN}_2\text{NaOSi}$  615,1; experimental 615,0.

**Etapa 6.** A una mezcla de 3-[3-[(ter-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-2-yodo-1H-indol-5-carbonitrilo (18,2 g, 30,7 mmol) y 2-[(1S)-1-metoxietil]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (32,33 g, 122,9 mmol) en 1,4-dioxano (150 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) bajo una atmósfera de Ar se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10,60 g, 76,8 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (4,49 g, 6,1 mmol). La mezcla se calentó a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 3 h, después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-[3-[(ter-butildifenil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]-1H-indol-5-carbonitrilo (20 g) como un aceite.

LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>38</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si 601,3; experimental 602,3.

**Etapla 7.** A una mezcla de 3-[3-[(ter-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]-1H-indol-5-carbonitrilo (22,0 g, 36,6 mmol) en DMF (220 mL) a 0 °C se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35,73 g, 109,7 mmol) y Etl (34,21 g, 219,3 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, después se añadió H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con EtOAc (300 mL). La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 300 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-[3-[(ter-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-carbonitrilo (15,6 g, rendimiento del 63 %) como aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si 629,3; experimental 630,0.

**Etapla 8.** A una mezcla de 3-[3-[(ter-butildifenil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-carbonitrilo (15,60 g, 24,8 mmol) en MeOH (156 mL) se añadió NH<sub>2</sub>OH, 50 % en H<sub>2</sub>O (9,81 g, 296,9 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 3 h, después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-[3-[(ter-butildifenil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-N-hidroxi-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-carboximidamida (14,6 g, 89 % de rendimiento) como un aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>40</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si 662,4; experimental 663,2.

**Etapla 9.** A una mezcla de 3-[3-[(ter-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-N-hidroxi-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-carboximidamida (14,60 g, 22,0 mmol) en DCM (146 mL) a -5 °C se añadió DIPEA (14,23 g, 110,1 mmol), HOBT (0,60 g, 4,4 mmol), seguido de EDC.HCl (5,07 g, 26,4 mmol) en porciones durante 2 min. La mezcla se dejó calentar hasta rt y se agitó durante 2 h, después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 4-(3-[3-[(ter-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-il)metanimidamido 1-metil (2S)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]butanedioato (18,1 g, 92 % de rendimiento) como un aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>50</sub>H<sub>65</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>Si 891,5; experimental 892,3.

**Etapla 10.** Una mezcla de 4-(3-[3-[(ter-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-il)metanimidamido-1-metil (2S)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]butanedioato (18 g, 20,2 mmol) en 1,4-dioxano (900 mL) se calentó a 90 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-[3-(3-[3-[(ter-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoato (16,5 g, 94 % de rendimiento) como un aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>50</sub>H<sub>63</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>Si 873,4; experimental 874,4.

**Etapla 11.** A una mezcla de 2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-[3-(3-[3-[(ter-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-

il]propanoato (18 g, 20,6 mmol) en THF (180 mL) se añadió gota a gota TBAF 1M en THF (180 mL). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante la noche, después se añadió H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (6 x 300 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar ácido 2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-{3-[(2M)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propanoico (14 g) como aceite. LCMS (ESI): m/z [M-H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>33</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> 621,3; experimental 620,3.

**Etapla 12.** A una mezcla de ácido 2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-{3-[(2M)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propanoico (14 g, 22,5 mmol) en MeOH (140 mL) a 0 °C se añadió TMSCHN<sub>2</sub> (12,86 g, 112,6 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar metil (2R)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-{3-[(2M)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propanoato (3,5 g, 25 % de rendimiento) como un aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>34</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> 635,3; experimental 636,4.

**Etapla 13.** A una mezcla de metil (2R)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-{3-[(2M)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propanoato (2,0 g, 3,2 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió HCl en 1,4-dioxano (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró a presión reducida para dar (2R)-2-amino-3-{3-[(2M)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propanoato de metilo (1,5 g, rendimiento del 89 %) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 535,3; experimental 536,4.

**Etapla 14.** A una mezcla de (2R)-2-amino-3-{3-[(2M)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propanoato de metilo (3,0 g, 5,6 mmol) en THF (30 mL) y H<sub>2</sub>O (6 mL) a 0 °C se añadió NaHCO<sub>3</sub> (1,18 g, 14,0 mmol) y clorocarbonato de alilo (1,01 g, 8,4 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-{3-[(2M)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-[[prop-2-en-1-ilo]carbonil]amino}propanoato de metilo (1,5 g, 43 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> 619,3; experimental 620,4.

**Etapla 15.** A una mezcla de metil 3-{3-[(2M)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-[[prop-2-en-1-ilo]carbonil]amino}propanoato (1,5 g, 2,1 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C se añadió LiOH (16 mg, 6,8 mmol) en H<sub>2</sub>O (15 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se acidificó a pH ~4 con HCl acuoso y se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar ácido (2R)-3-[3-[(2M)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[[prop-2-en-1-ilo]carbonil]amino]propanoico (1,46 g) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> 605,3; experimental 606,3.

**Etapla 16.** A una mezcla de ácido (2R)-3-[3-[(2M)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[[prop-2-en-1-ilo]carbonil]amino]propanoico (1,46 g, 2,4 mmol) en DCM (15 mL) a 0 °C se añadió (Z)-N,N'-diisopropiltermetoximetimidamida (2,41 g, 12,1 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante la noche, después se añadió H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH<sub>4</sub>Cl acuoso (3 x 40 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 3-{3-[(2M)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-[[prop-2-en-1-ilo]carbonil]amino}propanoato (2,3 g) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>36</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> 661,4; experimental 662,4.

**Etapla 17.** A una mezcla de ter-butil 3-{3-[(2M)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-[[prop-2-en-1-ilo]carbonil]amino}propanoato (2,30 g, 3,5 mmol) en DCM (23 mL) a -5 °C se añadió DMAP (85 mg, 0,7 mmol), ácido (3S)-1,2-bis(ter-butoxicarbonil)-1,2-diazinano-3-carboxílico (3,44 g, 10,4 mmol) y EDCI (0,87 g, 4,5 mmol) en porciones. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-(2-[(2M)-5-[5-[(2R)-3-(ter-butoxi)-3-oxo-2-[(prop-2-en-1-ilo]carbonil]amino]propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-3-il]metil]-2-metilpropil)1,2-di-ter-butil (3S)-1,2-diazinan-1,2,3-tricarboxilato (2,29 g, 68 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>51</sub>H<sub>71</sub>N<sub>7</sub>O<sub>12</sub> 973,5; experimental 974,4.

**Etapla 18.** A una mezcla de 3-(2-[(2M)-5-[5-[(2R)-3-(ter-butoxi)-3-oxo-2-[(prop-2-en-1-ilo]carbonil]amino]propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-3-il]metil]-2-metilpropil)1,2-di-ter-butil (3S)-1,2-diazinan-1,2,3-tricarboxilato (2,29 g, 2,4 mmol) en DCM (30 mL) a 0 °C se añadió TFA (10 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 h y luego se concentró a presión reducida. La mezcla se alcalinizó a pH ~7 con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con DCM (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (3 x 60 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 3-{3-[(2M)-3-{3-[(3S)-1,2-diazinan-3-carboniloxi]-2,2-dimetilpropil}-1-etil-2-[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]indol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-[[prop-2-en-1-ilo]carbonil]amino}propanoico (1,4 g, 83 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M-H]<sup>+</sup>

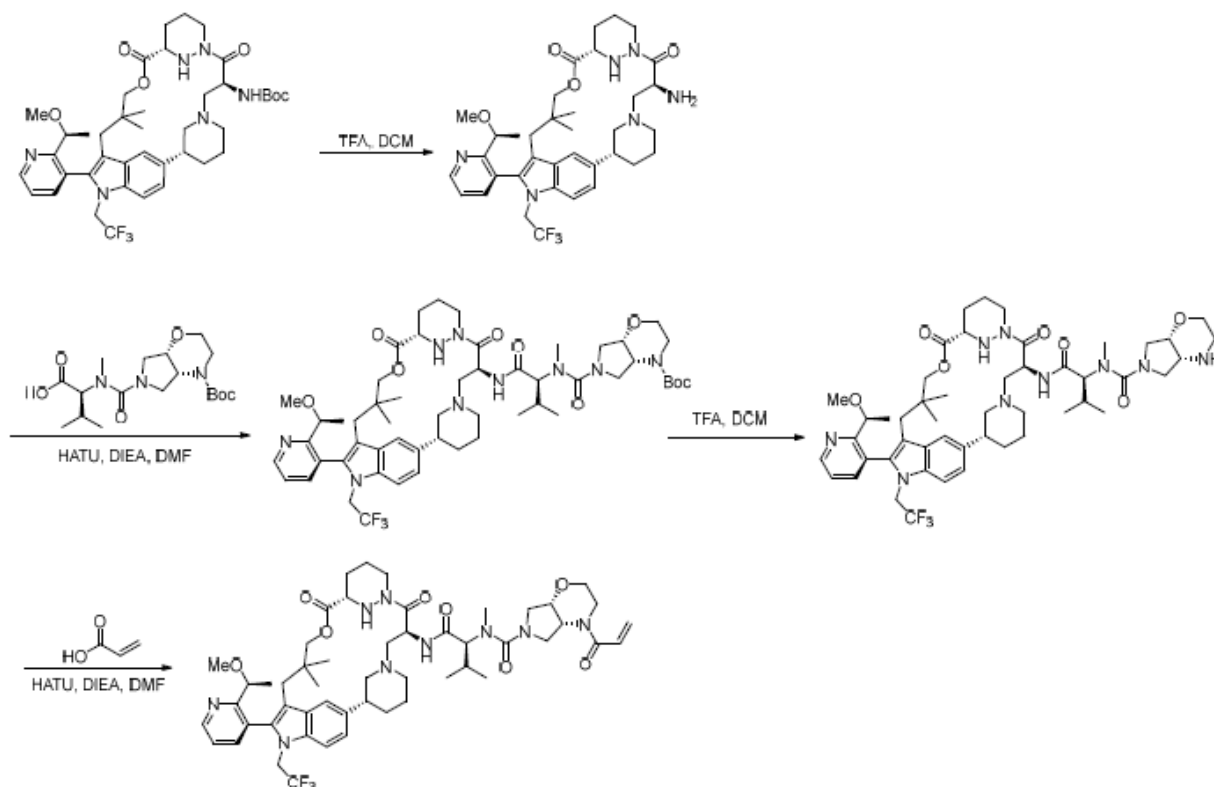
calculado para C<sub>37</sub>H<sub>47</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub> 717,4; experimental 716,5.

**Etapla 19.** A una mezcla de ácido 3-{3-[(2M)-3-{3-[(3S)-1,2-diazinano-3-carboniloxi]-2,2-dimetilpropil}-1-etil-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-5-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-[[prop-2-en-1-iloxi]carbonil]amino}propanoico (720 mg, 1,0 mmol) en DCM (7,2 mL) a 0 °C se  
5 añadió DIPEA (3,89 g, 30,1 mmol) y HATU (4,58 g, 12,0 mmol). La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante la noche, después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar prop-2-en-1-il N-[(7S,13S,19M)-21-etil-20-  
[2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il]-17,17-dimetil-8,14-dioxo-4,15-dioxa-3,9,21,27,28-  
pentaazapentaciclo[17.5.2.1<sup>^</sup>[2,5].1<sup>^</sup>[9,13].0<sup>^</sup>[22,26]]octacosa-1(25),2,5(28),19,22(26),23-hexaen-  
10 7-il]carbamato (230 mg, 33 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M-H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>37</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub> 699,3; experimental 699,9.

**Etapla 20.** A una mezcla de alilo ((63S,4S,Z)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-  
dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(3,5)-oxadiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-  
piridazincicoundecafan-4-il)carbamato (135 mg, 0,19 mmol) en THF (1,35 mL) bajo una  
15 atmósfera de Ar se añadió morfolina (50 mg, 0,58 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (22,29 mg, 0,019 mmol). La mezcla se calentó a 35 °C y se agitó durante 4 h, después se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar (63S,4S,Z)-4-amino-11-etil-12-(2-((S)-1-  
metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(3,5)-oxadiazol-  
1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-5,7-diona (120 mg) como sólido. LCMS (ESI): m/z  
20 [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> 615,3; experimental 616,4.

**Etapla 21.** A una mezcla de (63S,4S,Z)-4-amino-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-  
10,10-dimetil-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(3,5)-oxadiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-  
piridazincicoundecafan-5,7-diona (100 mg, 0,16 mmol) en DMF (1 mL) a 0 °C se añadió DIPEA  
(315 mg, 2,44 mmol), ácido (2S)-2-(1-[1-[4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-inoil]-4-  
25 fluoropiperidin-4-il]-N-metilformamido)-3-metilbutanoico (129 mg, 0,32 mmol) y COMU (104 mg,  
0,24 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se purificó por HPLC preparativa 1-  
(4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-inoil)-N-((2S)-1-((63S,4S,Z)-11-etil-12-(2-((S)-1-  
metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(3,5)-  
oxadiazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-  
30 4-fluoro-N-metilpiperidin-4-carboxamida (25 mg, rendimiento del 15 %) como sólido. LCMS  
(ESI): m/z [M-H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>53</sub>H<sub>71</sub>N<sub>10</sub>O<sub>8</sub> 994,5; experimental 995,8; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  
DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,78 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 17,0 Hz, 2H), 7,86 – 7,75 (m, 2H), 7,71 (d,  
J = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,16 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,71 – 4,49  
(m, 1H), 4,41 – 4,06 (m, 7H), 3,68 – 3,47 (m, 3H), 3,23 (s, 4H), 3,15 – 3,05 (m, 3H), 2,94 (d, J =  
35 11,1 Hz, 2H), 2,79 – 2,61 (m, 1H), 2,45 – 2,37 (m, 1H), 2,26 – 1,95 (m, 12H), 1,85 – 1,63 (m, 2H),  
1,57 – 1,42 (m, 1H), 1,39 – 1,24 (m, 9H), 1,03 – 0,71 (m, 12H), 0,34 (s, 3H).

**Ejemplo 3. Síntesis de (4aR,7aS)-4-acriloil-N-((2S)-1-(((23R,63S,4S)-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-piperidinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metilhexahidropirroló[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-carboxamida (A12)**



**Etapla 1.** A una mezcla de ter-butil ((63S, 4S)-12-(2-((S)-1-metoxietil) piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-piperidincicloundecafan-4-il)carbamato (Intermedio 15) (170 mg, 0,21 mmol) en DCM (2 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió TFA (0,6 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, después se acidificó a pH ~8 con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (23R,63S,4S)-4-amino-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-piperidincicloundecafan-5,7-diona (160 mg) como un aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>36</sub>H<sub>47</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 684,4; experimental 685,4.

**Etapla 2.** A una mezcla de (23R,63S,4S)-4-amino-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-

piridazin-2(3,1)-piperidinocicoundecafan-5,7-diona (150 mg, 0,22 mmol) en DMF (2 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió DIPEA (283 mg, 2,2 mmol), ácido (2S)-2-[(4aR,7aS)-4-(ter-butoxicarbonil)-hexahidrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6-carbonil(metil)amino]-3-metilbutanoico (127 mg, 0,33 mmol) y HATU (100 mg, 0,26 mmol) en porciones. La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 2 h, después se añadió H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa para dar el ter-butil (4aR,7aS)-6-(((2S)-1-(((23R,63S,4S)-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-piperidinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4(4aH)-carboxilato (150 mg, rendimiento del 52 %) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>54</sub>H<sub>76</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>9</sub> 1051,6; experimental 1052,5.

**Etapla 3.** A una mezcla de ter-butil (4aR,7aS)-6-(((2S)-1-(((23R,63S,4S)-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-piperidinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4(4aH)-carboxilato (150 mg, 0,14 mmol) en DCM (2 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió TFA (0,70 mL). La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 2 h, después se acidificó a pH ~8 con NaHCO<sub>3</sub> saturado y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (4aR,7aS)-N-((2S)-1-(((23R,63S,4S)-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-piperidinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metilhexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-carboxamida (130 mg) como aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>49</sub>H<sub>68</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>7</sub> 951,5; experimental 952,6.

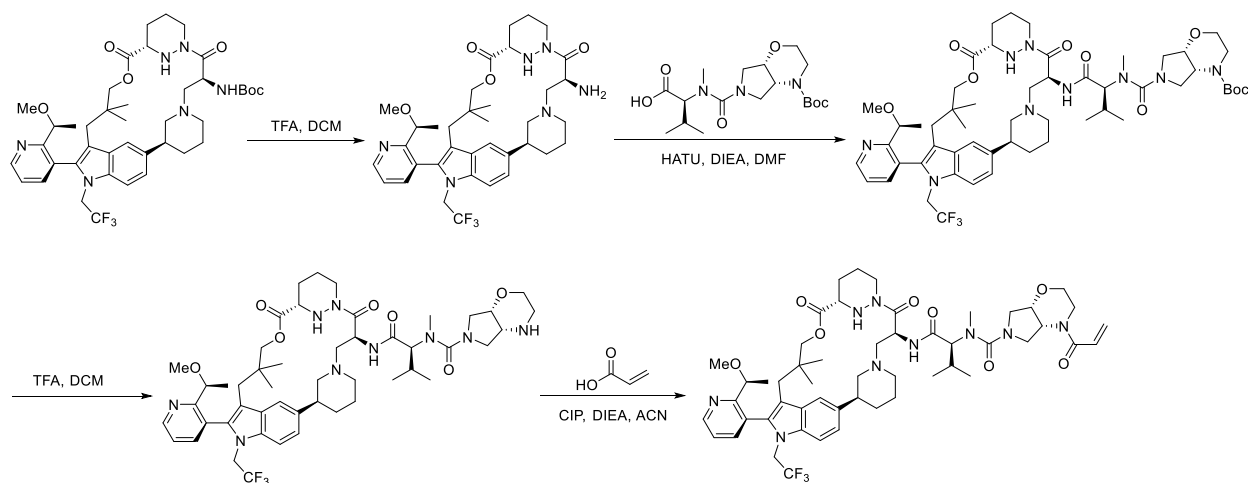
**Etapla 4.** A una mezcla de (4aR,7aS)-N-((2S)-1-(((23R,63S,4S)-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-piperidinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metilhexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-carboxamida (120 mg, 0,13 mmol) en DMF (2 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió DIPEA (163 mg, 1,26 mmol), ácido acrílico (13,6 mg, 0,19 mmol) y HATU (57,5 mg, 0,15 mmol) en porciones. La mezcla se dejó calentar hasta rt y se agitó durante 2 h, después se añadió H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante



HPLC preparativa para dar (4aR,7aS)-4-acriloil-N-((2S)-1-(((23R,63S,4S)-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-piperidinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metilhexahidropirrólo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-

5 carboxamida (16 mg, rendimiento del 12 %) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>52</sub>H<sub>70</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>8</sub> 1005,5; experimental 1006,9; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,83 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,94 – 6,79 (m, 1H), 6,25 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,87 – 5,77 (m, 2H), 5,77 (s, 1H), 5,59 – 5,42 (m, 1H), 5,34 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,31 (d, J = 12,9 Hz, 1H),  
10 4,22 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,10 – 4,01 (m, 2H), 3,93 (d, J = 11,3 Hz, 5H), 3,82 – 3,62 (m, 4H), 3,67 – 3,56 (m, 4H), 3,59 – 3,44 (m, 5H), 3,44 – 3,31 (m, 1H), 3,23 (d, J = 5,7 Hz, 4H), 3,09 (s, 1H), 2,88 – 2,69 (m, 7H), 2,73 – 2,59 (m, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,29 (s, 1H), 2,12 (s, 4H), 2,06 (s, 1H), 1,84 (s, 1H), 1,74 – 1,56 (m, 4H), 1,45 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,35 – 1,04 (m, 1H), 1,05 – 0,91 (m, 2H), 0,92 – 0,63 (m, 8H), 0,43 (s, 3H).

15 **Ejemplo 4. Síntesis de (4aR,7aS)-4-acriloil-N-((2S)-1-(((23S,63S,4S)-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-piperidinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metilhexahidropirrólo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-carboxamida (A26)**



20

**Etapla 1.** A una mezcla de ter-butil ((23S,63S,4S)-12-(2-((S)-1-metoxietil) piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-piperidinacicloundecafano-4-il) carbamato (200 mg, 0,26 mmol) en DCM (2 mL) a 0 °C se añadió TFA (0,7 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, después se acidificó a  
25 pH ~8 con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (23S,63S,4S)-4-amino-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-

il)-10,10-dimetil-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-piperidincicoundecafan-5,7-diona (200 mg) como un aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>36</sub>H<sub>47</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 684,4; experimental 985,4.

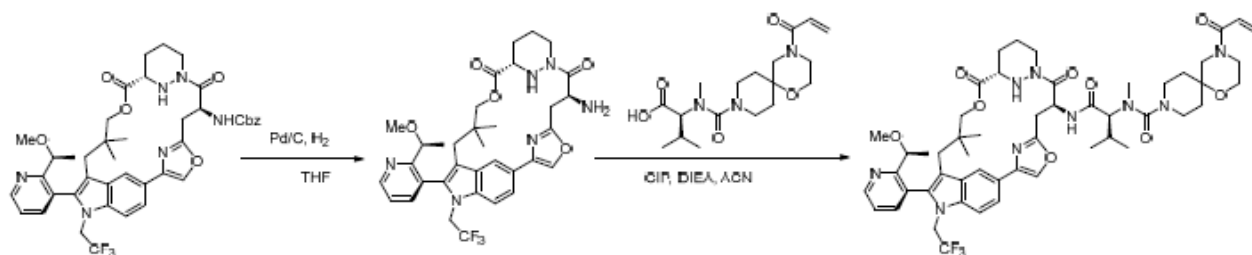
**Etapla 2.** A una mezcla de (23S,63S,4S)-4-amino-12-(2-((S)-1-metoxietil) piridin-3-il)-10,10-dimetil-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-piperidincicoundecafan-5,7-diona (200 mg, 0,29 mmol) en DMF (2 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió DIPEA (378 mg, 2,9 mmol), ácido (2S)-2-[(4aR,7aS)-4-(ter-butoxicarbonil)-hexahidrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6-carbonil(metil)amino]-3-metilbutanoico (169 mg, 0,44 mmol) y HATU (133 mg, 0,35 mmol). La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 2 h, después se añadió H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante TLC preparativa para dar el ter-butil (4aR,7aS)-6-(((2S)-1-(((23S,63S,4S)-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-piperidinacicoundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4(4aH)-carboxilato (230 mg, 67 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>54</sub>H<sub>76</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>9</sub> 1051,6; experimental 1052,6.

**Etapla 3.** A una mezcla de ter-butil (4aR,7aS)-6-(((2S)-1-(((23S,63S,4S)-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-piperidinacicoundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4(4aH)-carboxilato (230 mg, 0,22 mmol) en DCM (3 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió TFA. La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 2 h, después se añadió H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (4aR,7aS)-N-((2S)-1-(((23S,63S,4S)-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-piperidinacicoundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metilhexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-carboxamida (220 mg) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>49</sub>H<sub>68</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>7</sub> 951,5; experimental 952,5.

**Etapla 4.** A una mezcla de (4aR,7aS)-N-((2S)-1-(((23S,63S,4S)-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-piperidinacicoundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metilhexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-carboxamida (220 mg, 0,23 mmol) en ACN (3 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió DIPEA (299 mg, 2,3 mmol), ácido acrílico (25

mg, 0,35 mmol) y CIP (77 mg, 0,28 mmol). La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 2 h, después se añadió H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar (4aR,7aS)-4-acriloil-N-((2S)-1-((23S,63S,4S)-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-piperidinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metilhexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-carboxamida (20 mg, 8 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>52</sub>H<sub>70</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>8</sub> 1005,5; experimental 1006,9; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,75 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 7,58 – 7,48 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 17,2, 10,6 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,80 – 5,59 (m, 2H), 5,48 (s, 1H), 5,11 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 15,3 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,21 – 4,04 (m, 2H), 3,99 – 3,71 (m, 6H), 3,67 – 3,49 (m, 3H), 3,30 – 3,05 (m, 7H), 3,04 – 2,91 (m, 3H), 2,77 – 2,60 (m, 9H), 2,09 (d, J = 42,2 Hz, 5H), 1,81 (d, J = 28,6 Hz, 2H), 1,64 – 1,56 (m, 5H), 1,40 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,82 (t, J = 6,4 Hz, 6H), 0,21 (s, 3H).

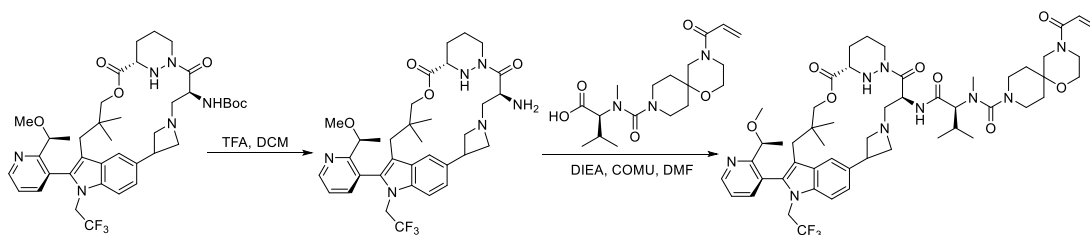
**Ejemplo 5. Síntesis de 4-acriloil-n-((2s)-1-(((63s,4s,z)-12-(2-((s)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10, 10-dimetil-5,7-dioxo-1<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-oxazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazinacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-n-metil-1-oxa-4,9-diaespiro[5,5]undecan-9-carboxamida (A79)**



**Etapas 1.** Una mezcla de bencil ((6<sup>3</sup>S,4S,Z)-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-oxazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloundecafan-4-il)carbamato (Intermedio 16) (150 mg, 0,19 mmol) y Pd/C al 10 % (0,1g) en THF (2mL) se agitó a 35 °C bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> (globo) durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (63S,4S,Z)-4-amino-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-oxazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazinaciclodecicloafan-5,7-diona (112 mg, rendimiento del 90 %) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> 668,3; experimental 669,3.

**Etapa 2.** A una mezcla de (6S,4S,Z)-4-amino-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-oxazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-5,7-diona (91 mg, 0,14 mmol) en ACN (1 mL) a 0 °C se añadió DIPEA (352 mg, 2,7 mmol) y (2S)-3-metil-2-[metil(4-(prop-2-enoil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecano-9-carbonil)amino]butanoico (75 mg, 0,20 mmol) y ácido 2-cloro-1,3-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-3-io; hexafluorofosfato(V) (46 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 4-acriloil-N-((2S)-1-(((6S,4S,Z)-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-oxazol-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecano-9-carboxamida (29,6 mg, 21 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>52</sub>H<sub>66</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>9</sub> 1017,5; experimental 1018,7; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,77 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,45 – 8,21 (m, 3H), 7,94 – 7,70 (m, 2H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 6,84 (t, J = 13,8 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,62 – 5,50 (m, 2H), 5,08 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,94 – 4,75 (m, 1H), 4,35 (td, J = 12,1, 3,2 Hz, 1H), 4,34 – 4,15 (m, 2H), 3,94 – 3,80 (m, 1H), 3,65 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,57 – 3,48 (m, 6H), 3,28 (s, 4H), 3,19 – 2,93 (m, 4H), 2,93 – 2,62 (m, 5H), 2,40 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,20 – 2,04 (m, 2H), 1,86 – 1,57 (m, 5H), 1,58 – 1,40 (m, 2H), 1,37 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,98 – 0,77 (m, 9H), 0,28 (s, 3H).

**Ejemplo 6. Síntesis de 4-acriloil-N-((2S)-1-(((6S,4S)-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-azetidinacicoundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecano-9-carboxamida (A94)**

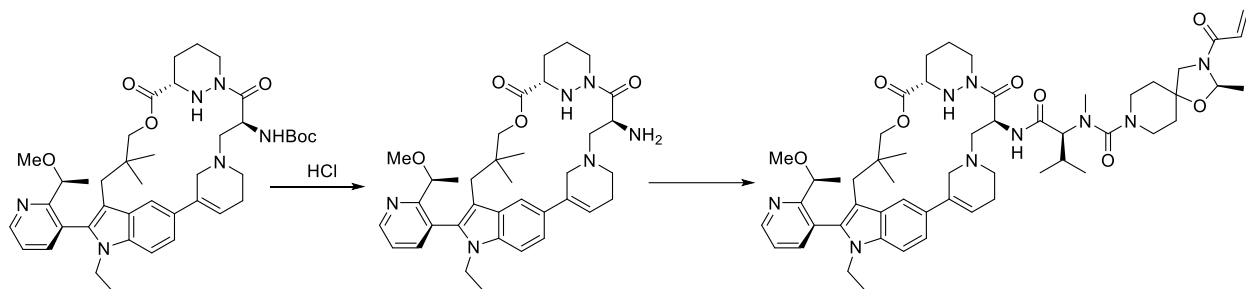


**Etapa 1.** A una mezcla de ter-butil ((6S,4S)-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-azetidinacicoundecafan-4-il)carbamato (Intermedio 18) (100 mg, 0,13 mmol) en DCM (2 mL) a 0 °C se añadió TFA (301 mg, 2,64 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h, después se concentró a presión reducida para dar (6S,4S)-4-amino-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-azetidinacicoundecafano-5,7-diona (80 mg, rendimiento del 92 %) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 656,3; experimental

657,5.

**Etapla 2.** A una mezcla de (63S,4S)-4-amino-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-11-(2,2,2-trifluoroetil)-61,62,63,64,65,66-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-azetidinicloundecafan-5,7-diona (90 mg, 0,14 mmol) en DMF (2 mL) a 0 °C se añadió  
5 DIPEA (106 mg, 0,82 mmol), ácido (2S)-3-metil-2-[metil(4-(prop-2-enoil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carbonil)amino]butanoico (76 mg, 0,21 mmol) y COMU (88 mg, 0,21 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se añadió H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se  
10 purificó mediante HPLC preparativa para dar 4-acriloil-N-((2S)-1-(((63S,4S)-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-azetidinicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxamida (37 mg, 27 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>52</sub>H<sub>70</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>8</sub> 1005,5; experimental 1006,8; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,73 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 – 7,69 (m, 2H), 7,58 – 7,46 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 – 6,71 (m, 1H), 6,11 (dd, J = 16,3, 9,7 Hz, 1H), 5,65 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 5,46 (dq, J = 17,2, 8,8 Hz, 1H), 5,29 – 5,15 (m, 2H), 4,87 – 4,74 (m, 1H), 4,23 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 4,07 – 3,97 (m, 1H), 3,86 – 3,71 (m, 2H), 3,61 – 3,47 (m, 12H), 3,23 (m, 5H), 3,07 – 2,87 (m, 5H), 2,78 (s, 3H), 2,76 – 2,66 (m, 1H),  
15 2,32 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,18 – 2,05 (m, 1H), 2,04 – 1,94 (m, 1H), 1,78 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,58 (dd, J = 16,6, 6,9 Hz, 4H), 1,48 – 1,38 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,88 – 0,75 (m, 9H), 0,24 (s, 3H).

**Ejemplo 7. Síntesis de (2R)-3-acriloil-N-((2S)-1-(((63S,4S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridincicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N,2-dimetil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxamida (A63)**  
25



**Etapla 1.** A una mezcla de N-((R)-3-acriloil-2-metil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carbonil)-N-metil-L-valinato de metilo (430 mg, 1,127 mmol, 1,00 equiv) en THF (4 mL) y H<sub>2</sub>O (4 mL) se añadió NaOH (225 mg, 5,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16  
30

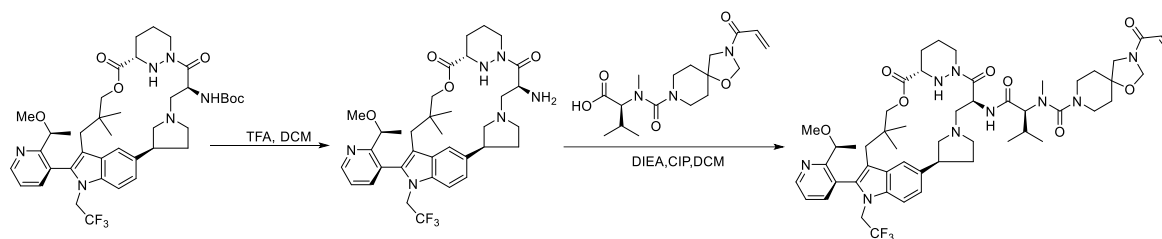
horas a rt, después se acidificó a pH ~5 con HCl 1M y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar N-((R)-3-acriloil-2-metil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carbonil)-N-metil-L-valina (300 mg) como sólido.

5 LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 367,2; experimental 368,3.

**Etapla 2.** A una mezcla de ter-butil ((6S,4S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridincicoundecafan-4-il)carbamato (1,0 g, 1,4 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C se añadió HCl en 1,4-dioxano (5 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y luego se concentró a presión reducida para dar ((6S,4S)-4-amino-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridincicoundecafan-5,7-diona HCl (1,0 g) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>36</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 628,4; experimental 629,6.

**Etapla 3.** A una mezcla de ((6S,4S)-4-amino-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridinaciclodeno-5,7-diona HCl (460 mg, 0,73 mmol) y N-((R)-3-acriloil-2-metil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carbonil)-N-metil-L-valina (269 mg, 0,73 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C se añadió DIPEA (2,84 g, 22,0 mmol) y COMU (282 mg, 0,66 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se añadió H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con EtOAc (5 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 6 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar (2R)-3-acriloil-N-(((2S)-1-(((6S,4S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridincicoundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N,2-dimetil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-8-carboxamida (50 mg, 7 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>54</sub>H<sub>75</sub>N<sub>9</sub>O<sub>8</sub> 977,6; experimental 978,6; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,83-8,67 (m, 1H), 7,89 (dd, J = 18,7, 8,2 Hz, 2H), 7,62 - 7,33 (m, 4H), 6,57 (dd, J = 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,38 - 6,11 (m, 2H), 5,75 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 5,61 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,16 (q, J = 6,2 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,92 - 3,68 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,18 (d, J = 61,5 Hz, 6H), 2,95 (d, J = 33,8 Hz, 5H), 2,78 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 24,7 Hz, 7H), 2,42 - 1,83 (m, 7H), 1,89 - 1,45 (m, 7H), 1,40 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 6H), 1,10 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,94 - 0,64 (m, 9H), 0,52 (s, 3H).

**Ejemplo 8. Síntesis de 3-acriloil-N-((2S)-1-(((2S,6S,4S)-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-pirrolidinacicoundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-8-carboxamida (A66)**

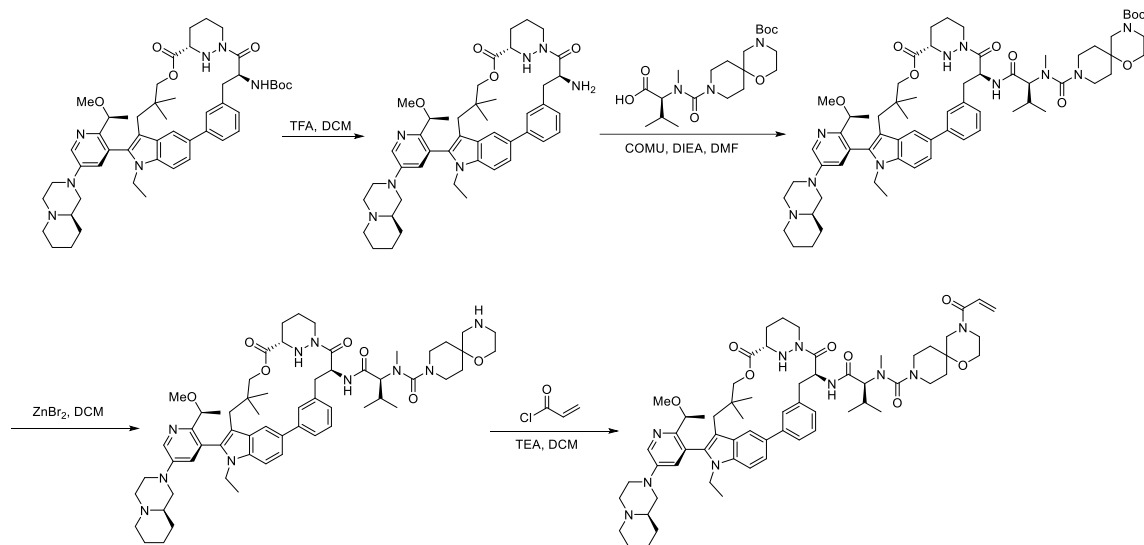


**Etapas 1.** A una mezcla de ter-butil ((63S,4S)-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-pirrolidinacicloundecafan-4-il)carbamato (Intermedio 17) (410 mg, 0,53 mmol) en DCM (5 mL) a 0 °C se añadió TFA (1,7 mL, 22,9 mmol). La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 1 h, después se alcalinizó a pH ~6 con NaHCO<sub>3</sub> saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (6 x 3 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 3 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (23S,63S, 4S)-4-amino-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-pirrolidinacicloundecafan-5,7-diona (390 mg) como un sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>35</sub>H<sub>45</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 670,4; experimental 671,7.

**Etapas 2.** A una mezcla de (23S,63S,4S)-4-amino-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-pirrolidinacicloundecafan-5,7-diona (270 mg, 0,4 mmol) y DIPEA (2,1 g, 16,1 mmol) en DCM (3 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió ácido (2S)-3-metil-2-[metil(3-(prop-2-enil)-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carbonil)amino]butanoico (142 mg, 0,4 mmol) y CIP (227 mg, 0,81 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se añadió H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 30 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 3-acriloil-N-((2S)-1-(((23S,63S,4S)-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-11-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(3,1)-pirrolidinacicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxamida (45 mg, 10 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>52</sub>H<sub>70</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>8</sub> 1005,5; experimental 1006,9; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,76 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,24 – 6,14 (m, 1H), 5,74 (td, J = 10,2, 2,3 Hz, 1H), 5,58 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 5,46 (dt, J = 17,2, 8,7 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,81 (dt, J = 18,2, 9,0 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,80 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,60 – 3,55 (m, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,12 (dt, J = 17,2, 9,6 Hz, 3H), 2,76 (d, J = 13,0 Hz, 5H), 2,61 (q, J = 7,8, 6,9 Hz,

2H), 2,42 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,29 – 1,87 (m, 4H), 1,80 (t, J = 12,5 Hz, 3H), 1,65 (dt, J = 22,2, 8,9 Hz, 3H), 1,58 – 1,48 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,98 – 0,83 (m, 6H), 0,81 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,26 (s, 3H).

**Ejemplo 9. Síntesis de 4-acriloil-N-((2S)-1-(((6S,4S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencencicoundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecano-9-carboxamida (A60)**



**Etapas 1.** A una mezcla de ter-butil ((6S,4S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencencicoundecafan-4-il)carbamato (Intermedio 19) (230 mg, 0,27 mmol) en DCM (2 mL) a 0 °C se añadió TFA (1 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se alcalinizó a pH ~8 con NaHCO<sub>3</sub> saturado a 0 °C y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar ((6S,4S)-4-amino-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencencicoundecafano-5,7-diona (300 mg) como sólido, que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>45</sub>H<sub>59</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> 761,5; experimental 762,8.

**Etapas 2.** A una mezcla de ((6S,4S)-4-amino-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencencicoundecafano-5,7-diona (300 mg, 0,39 mmol) y ácido (2S)-2-[4-(ter-butoxycarbonyl)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecano-9-



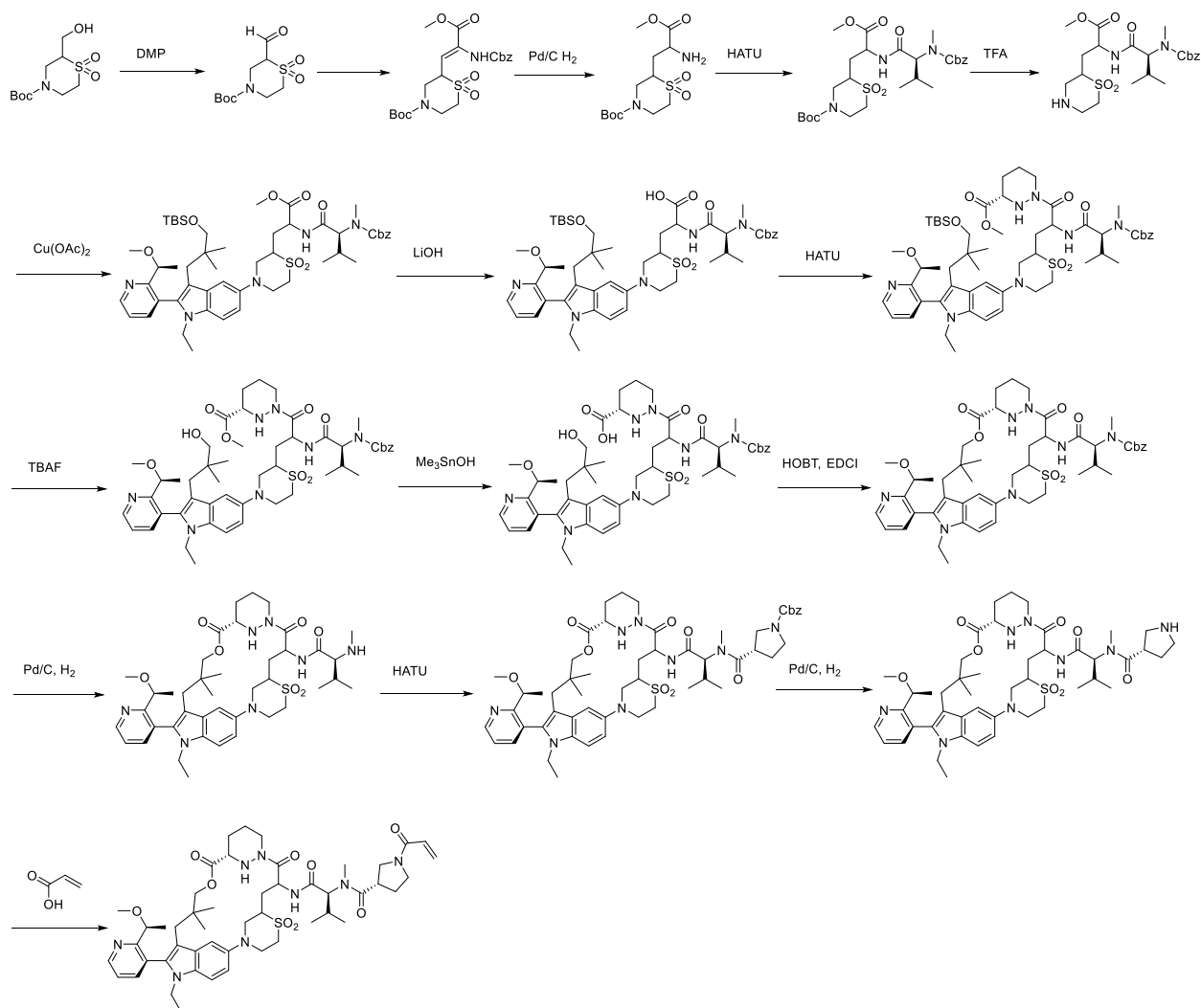
carbonil(metil)amino]-3-metilbutanoico (211 mg, 0,51 mmol) en DMF (3 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de Ar se añadió DIPEA (1,53 g, 11,8 mmol) y COMU (168 mg, 0,39 mmol) en DMF (0,1 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se añadió hielo/H<sub>2</sub>O (3 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó para dar ter-butil 9-(((2S)-1-(((6S,4S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenciclundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4-carboxilato (200 mg, 59 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>65</sub>H<sub>92</sub>N<sub>10</sub>O<sub>9</sub> 1156,7; experimental 1158,2.

**Etapla 3.** Una mezcla de ter-butil 9-(((2S)-1-(((6S,4S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenciclundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4-carboxilato (200 mg, 0,17 mmol) y ZnBr<sub>2</sub> (195 mg, 0,87 mmol) en DCM (4 mL) se calentó a 35 °C y se agitó durante la noche. Se añadió hielo/H<sub>2</sub>O (5 mL) y la mezcla se alcalinizó a pH ~8 con NaHCO<sub>3</sub> saturado a 0 °C, y luego se extrajo con EtOAc (3 x 30mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar N-((2S)-1-(((6S,4S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenciclundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecano-9-carboxamida (200 mg) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>60</sub>H<sub>84</sub>N<sub>10</sub>O<sub>7</sub> 1056,7; experimental 1058,1.

**Etapla 4.** A una mezcla de N-((2S)-1-(((6S,4S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenciclundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxamida (200 mg, 0,19 mmol) y TEA (57 mg, 0,57 mmol) en DCM (2 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de Ar se añadió cloruro de acrilóilo (12 mg, 0,13 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h más, después se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó por HPLC preparativa para dar 4-acrilóilo-N-((2S)-1-(((6S,4S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenciclundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecano-9-carboxamida (40 mg, 19 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>63</sub>H<sub>86</sub>N<sub>10</sub>O<sub>8</sub> 1110,7;

experimental 1112,1; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,17 – 8,05 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 – 7,54 (m, 3H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,01 – 6,81 (m, 2H), 6,28 – 6,11 (m, 1H), 5,73 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 4,40 – 4,17 (m, 2H), 4,10 (dq, J = 21,9, 7,1, 6,5 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,77 (dt, J = 25,3, 13,0 Hz, 3H), 3,69 – 3,64 (m, 3H), 3,64 – 3,55 (m, 3H), 3,54 – 3,48 (m, 2H), 3,15 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,97 – 2,89 (m, 1H), 2,79 (m, 4H), 2,66 (s, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,42 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,23 (td, J = 11,6, 3,2 Hz, 1H), 2,07 – 1,89 (m, 4H), 1,82 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,77 – 1,63 (m, 4H), 1,59 (d, J = 12,6 Hz, 3H), 1,47 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,36 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,19 (m, 3H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,90 – 0,70 (m, 9H), 0,57 (s, 3H).

**10 Ejemplo 10. Síntesis de (3S)-1-acriloil-N-((2S)-1-(((6S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-21,21-dioxido-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-tiomorfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazinacicloudcafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metilpirrolidin-3-carboxamida (C195)**



**15 Etapa 1.** A una mezcla 1,1 dióxido de 2-(hidroximetil)tiomorfolin-4-carboxilato de ter-butilo (17,8

g, 60 mmol) en DCM (200 mL) se añadió periodinano de Dess–Martin (56,6 g, 130 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el 1,1–dióxido de 2 formiltiomorfolin–4–carboxilato de ter–butilo (30 g) como un jarabe, que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. LCMS (ESI): m/z [M–tBu+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 207,2; experimental 208,0; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,88 (s, 1H), 4,17 (d, J = 39,4, 33,7 Hz, 4H), 3,15 (d, J = 34,2 Hz, 3H), 1,48 (s, 10H).

**Etapla 2.** A una mezcla de 1,1 dióxido de 2–formiltiomorfolin–4–carboxilato de ter–butilo (58 g, 60 mmol) en ACN (400 mL) a 0 °C se añadió 1,1,3,3–tetrametilguanidina (30,5 g, 200 mmol) y 2–{[(benzoxi)carbonil]amino}–2–(dimetoxifosforil)acetato de metilo (43,8 g, 130 mmol). La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 2 h, después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (150 mL x 3), después se secó y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1,1 dióxido de 2–(2–((benzoxi)carbonil)amino)–3–metoxi–3–oxoprop–1–en–1–il)tiomorfolin–4–carboxilato de ter–butilo (8 g, 25 % de rendimiento en 2 pasos) como un jarabe. LCMS (ESI): m/z [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>8</sub>S 491,2; experimental 491,2.

**Etapla 3.** Una mezcla de 2–(2–((benzoxi)carbonil)amino)–3–metoxi–3–oxoprop–1–en–1–il)tiomorfolin–4–carboxilato de ter–butilo (8 g, 17,0 mmol), Pd/C al 10 % (4 g) y NH<sub>4</sub>Cl (9,1 g, 170 mmol) en MeOH (200 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 48 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 1,1, dióxido de 2–(2–amino–3–metoxi–3–oxopropil)tiomorfolin–4–carboxilato de ter–butilo (6,3 g) como un aceite, que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S 336,1; experimental 337,1.

**Etapla 4.** A una mezcla de 1,1 dióxido de 2–(2–amino–3–metoxi–3–oxopropil)tiomorfolin–4–carboxilato de ter–butilo (6,3 g, 10 mmol) y ácido (2S)–2–({3–[(formiloxi)metil]fenil}(metil)amino)–3–metilbutanoico (5 g, 10 mmol) en DMF seco (20 mL) a 0 °C se añadió DIPEA (49,2 g, 30 mmol) y HATU (7,2 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1,1 dióxido de 2–(2–((S)–2–((benzoxi)carbonilo)(metil)amino)–3–metilbutanamido)–3–metoxi–3–oxopropilo)tiomorfolin–4–carboxilato de ter–butilo (5 g, 57 % de rendimiento en 2 pasos) como un aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S 583,3; experimental 584,3.

**Etapla 5.** A una mezcla de 1,1 dióxido de 2–(2–((S)–2–(((benzoxi)carbonilo)(metil)amino)–3–metilbutanamido)–3–metoxi–3–oxopropilo)tiomorfolin–4–carboxilato de ter–butilo (12 g, 20 mmol) en DCM (80 mL) a 0 °C se añadió TFA (20 mL). La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 1,5 h, después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y se ajustó a pH ~9 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado. La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar

2-((S)-2-(((benzoxi)carbonilo)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-3-(1,1-dioxidotiomorfolino-2-il)propanoato de metilo (9,1 g, rendimiento del 94 %) como un jarabe, que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S 483,2; experimental 484,2.

5 **Etapla 6.** A una mezcla de 2-((S)-2-(((benzoxi)carbonilo)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-3-(1,1-dioxidotiomorfolino-2-il)propanoato de metilo (5,9 g, 12 mmol) en DCM (50 mL) a temperatura ambiente se añadió (3-{3-[(ter-butildimetilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil}-1-etil-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-5-il)boranediol (6,4 g, 12 mmol), Cu(OAc)<sub>2</sub> (2,2 g, 12 mmol) y piridina (2,8 g, 36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, después la mezcla se  
10 filtró, el filtrado se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (80 mL x 3). La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar metil 2-((S)-2-(((benzoxi)carbonilo)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-3-(4-((R)-3-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-1,1-dioxidotomorfolino-2-il)propanoato (7,59 g, 66 % de rendimiento) como un aceite.  
15 LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>51</sub>H<sub>75</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>SSi 961,5; experimental 962,3.

**Etapla 7.** A una mezcla de 2-((S)-2-(((benzoxi)carbonilo)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-3-(4-((R)-3-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-1,1-dioxidotiomorfolino-2-il)propanoato (7,59 g, 7,9 mmol) en THF (40 mL) a 0 °C se añadió LiOH (0,38 g, 16 mmol) en H<sub>2</sub>O (8 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h,  
20 después se ajustó el pH a pH ~7 con HCl 3M (5 mL), se diluyó la mezcla con salmuera (15 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar 2-((S)-2-(((benzoxi)carbonilo)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-3-(4-((R)-3-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-1,1-dioxidotomorfolino-2-il)propanoico (7,4 g, 98 % de rendimiento) como un jarabe.  
25 LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>50</sub>H<sub>73</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>SSi 947,5; experimental 948,4.

**Etapla 8.** A una mezcla de ácido 2-((S)-2-(((benzoxi)carbonilo)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-3-(4-((R)-3-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-1,1-dioxidotiomorfolino-2-il)propanoico (7,4 g, 7,8 mmol) en DMF (50 mL) a 0 °C se añadió diclorhidrato de metil (3S)-1,2-diazinano-3-carboxilato (2,6 g, 12 mmol), DIPEA (20  
30 g, 160 mmol) y HATU (4,6 g, 12 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, después se diluyó con EtOAc (300 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar (3S)-metil 1-(2-((S)-2-(((benzoxi)carbonilo)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-3-(4-((R)-3-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-1,1-dioxidotomorfolino-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (8,08  
35 g, 96 % de rendimiento) en forma de jarabe. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para

C<sub>56</sub>H<sub>83</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub>Si 1073,6; experimental 1074,5.

**Etapla 9.** A una mezcla de TBAF 1M en THF (38 mL, 38 mmol) y AcOH (2,3 g, 38 mmol) se añadió (3S)-metil 1-(2-((S)-2-((benzoxi)carbonilo)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-3-(4-((R)-3-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-etil-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-1,1-dioxidotomorfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (8,08 g, 7,5 mmol). La mezcla se calentó a 55 °C y se agitó durante 16 h, después se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (150 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar (3S)-metil 1-(2-((S)-2-((benzoxi)carbonilo)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-3-(4-((R)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-1,1-dioxidotomorfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (7,2 g, 99 % de rendimiento) como un jarabe. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>50</sub>H<sub>69</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub>S 959,5; experimental 960,3.

**Etapla 10.** A una mezcla de (3S)-metilo 1-(2-((S)-2-((benzoxi)carbonilo)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-3-(4-((R)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-1,1-dioxidotomorfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxilato (7,2 g, 7,5 mol) en DCE (30 mL) se añadió Me<sub>3</sub>SnOH (6,7 g, 38 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C y se agitó durante 16 h, después se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar ácido (3S)-1-(2-((S)-2-((benzoxi)carbonilo)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-3-(4-((R)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-1,1-dioxidotomorfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (13 g) como aceite. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>49</sub>H<sub>67</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub>S 945,5; experimental 946,4.

**Etapla 11.** A una mezcla de ácido (3S)-1-(2-((S)-2-((benzoxi)carbonilo)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-3-(4-((R)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-1,1-dioxidotomorfolin-2-il)propanoil)hexahidropiridazin-3-carboxílico (13 g, 7,4 mmol; pureza del 55 %) en DCM (400 mL) a 0 °C se añadió DIPEA (38 g, 300 mmol), HOBT (10 g, 74 mmol) y EDCI (42 g, 220 mmol). La mezcla se calentó hasta rt y se agitó durante 48 h, después se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (100 mL x 2). La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar benceno ((2S)-1-(((63S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-21,21-dioxido-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-thiomorfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloudenecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamato [cuatro isómeros; una mezcla de Isómero 1 e Isómero 2, 1,6 g; Isómero 3 (651 mg, 9,5 % de rendimiento); Isómero 4 (332 mg, 4,8 % de rendimiento)]. La mezcla de Isómero 1 e Isómero 2 se purificó aún más por HPLC preparativa para dar el Isómero 1 (470 mg, 6,8 % de rendimiento) y el Isómero 2 (797 mg, 12 % de rendimiento).

Datos para el isómero 1: LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>49</sub>H<sub>65</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>S 927,5; experimental 928,4; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,74 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,36 - 8,13 (m, 1H), 7,91 (dd,

J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,25 (m, 6H), 7,21 - 7,07 (m, J = 8,8 Hz, 1H), 5,59 - 5,40 (m, 2H), 5,28 - 5,05 (m, 2H), 4,45 (d, 1H), 4,17 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,13 - 3,97 (m, 2H), 3,97 - 3,62 (m, 6H), 3,50 - 3,34 (m, 2H), 3,27 - 3,04 (m, 4H), 3,01 - 2,83 (m, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,64 - 2,32 (m, 2H), 2,24 - 1,90 (m, 5H), 1,84 - 1,65 (m, 2H), 1,46 (dd, J = 16,6, 6,6 Hz, 3H),  
5 1,36 - 1,17 (m, 4H), 1,02 (s, 2H), 0,94 - 0,70 (m, 6H), 0,58 (s, 3H).

Datos para el isómero 2: LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>49</sub>H<sub>65</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>S 927,5; experimental 928,4; RMN 1H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,71 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,18 - 8,01 (m, 1H), 7,83 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,23 (m, 6H), 7,20 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 5,66 - 5,50 (m, 1H), 5,29 - 5,05 (m, 2H), 4,36 - 4,18 (m, 3H), 4,17 - 4,09 (m, 2H),  
10 4,05 - 3,86 (m, 5H), 3,75 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,54 - 3,36 (m, 2H), 3,27 (s, 1H), 3,21 - 3,06 (m, 4H), 3,03 - 2,91 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,81 - 2,63 (m, 2H), 2,47 - 2,35 (m, 1H), 2,34 - 2,09 (m, 3H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,86 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,79 - 1,63 (m, 2H), 1,43 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,28 (s, 1H), 1,01 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 0,91 - 0,77 (m, 10H), 0,57 (s, 3H).

Datos del isómero 3: LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>49</sub>H<sub>65</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>S 927,5; experimental 928,4; 1H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,79 - 8,66 (m, 1H), 8,17 - 8,04 (m, 1H), 7,88 (dd, J = 19,8, 5,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,16 (m, 7H), 7,15 - 6,98 (m, 1H), 5,50 - 5,38 (m, 1H), 5,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 4,14 - 4,02 (m, 2H), 4,00 - 3,72 (m, 5H), 3,62 (dd, J = 30,7, 6,5 Hz, 2H), 3,28 - 3,14 (m, 2H), 3,11 - 2,92 (m, 5H), 2,88 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,74 - 2,54 (m, 1H), 2,52 - 2,12 (m, 4H), 1,94 - 1,65 (m, 2H), 1,61 - 1,47  
20 (m, 1H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,38 - 1,25 (m, 2H), 1,18 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,98 - 0,73 (m, 9H), 0,68 (s, 3H).

Datos del isómero 4: LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>49</sub>H<sub>65</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>S 927,5; experimental 928,4; 1H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,79 - 8,61 (m, 1H), 8,21 (d, J = 47,9 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,46 (m, 2H), 7,44 - 7,20 (m, 5H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,84 - 5,45 (m, 1H), 5,26 - 5,02 (m, 2H), 4,42 - 3,38 (m, 11H), 3,27 - 3,06 (m, 4H), 3,05 - 2,94 (m, 3H), 2,93 - 2,70 (m, 4H), 2,53 (t, 1H), 2,27 - 2,09 (m, 2H), 2,01 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 1,87 - 1,54 (m, 3H), 1,52 - 1,26 (m, 3H), 1,26 - 0,98 (m, 4H), 0,97 - 0,40 (m, 12H).

**Etapla 12.** Una mezcla de bencil ((2S)-1-(((6S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-21,21-dioxido-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-

tiomorfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamato (Isómero 1; 380 mg, 0,41 mmol), Pd/C, 50 % en peso con H<sub>2</sub>O (100 mg) y NH<sub>4</sub>Cl (220 mg, 4,1 mmol) en MeOH (10 mL), se agitó a 15 °C durante 10 h. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 5). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el  
35 filtrado se concentró a presión reducida para dar (2S)-N-((6S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-21,21-dioxido-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-

8-oxa-2(4,2)-tiomorfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazinacicloudenafano-4-il)-3-metil-2-(metilamino)butanamida (300 mg, rendimiento del 92 %) como sólido, y se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>41</sub>H<sub>59</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S 793,4; experimental 794,4.

- 5 Se llevó a cabo una reacción similar utilizando los isómeros 2, 3 y 4 como material de partida para dar los productos respectivos.

Datos para el isómero 2: A partir de (170 mg, 0,18 mmol) se obtienen (140 mg, 98 % de rendimiento). LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>41</sub>H<sub>59</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S 793,4; experimental 794,4.

Datos del isómero 3: A partir de (390 mg, 0,42 mmol) se obtienen (300 mg, rendimiento del 90 %).

- 10 LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>41</sub>H<sub>59</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S 793,4; experimental 794,3.

Datos del isómero 4: A partir de (240 mg, 0,26 mmol) se obtienen (200 mg, 96 % de rendimiento).

LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>41</sub>H<sub>59</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S 793,4; experimental 794,3.

**Etapas 13.** A una mezcla de (2S)-N-(((6S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-21,21-dioxido-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-tiomorfolin-

- 15 1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazinacicloudenafano-4-il)-3-metil-2-(metilamino)butanamida (Isómero 1; 120 mg, 0,15 mmol) y ácido (3S)-1-{3-[(formiloxi)metil]fenil}pirrolidin-3-carboxílico (56 mg, 0,23 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C se añadió DIPEA (390 mg, 3 mmol) y HATU (87 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (20 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, el filtrado se concentró a  
20 presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar bencil  
(3S)-3-((2S)-1-(((6S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-21,21-  
dioxido-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-tiomorfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-  
piridazinacifano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato  
(111 mg, 72 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>54</sub>H<sub>72</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub>S  
25 1024,5; experimental 1025,3.

Se llevó a cabo una reacción similar utilizando los isómeros 2, 3 y 4 como material de partida para dar los productos respectivos.

Datos Isómero 2: Partiendo de (150 mg, 0,19 mmol) para dar (120 mg, 62 % de rendimiento).

LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>54</sub>H<sub>72</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub>S 1024,5; experimental 1025,4.

- 30 Datos del isómero 3: A partir de (300 mg, 0,38 mmol) se obtienen (300 mg, 77 % de rendimiento).

LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>54</sub>H<sub>72</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub>S 1024,5; experimental 1025,5.

Datos del isómero 4: A partir de (199 mg, 0,25 mmol) se obtiene (220 mg, 85 % de rendimiento).

LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>54</sub>H<sub>72</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub>S 1024,5; experimental 1025,4.

**Etapas 14.** Una mezcla de bencil (3S)-3-(((2S)-1-(((6S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-21,21-dioxido-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4, 2)-tiomorfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazinacicloudenafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-

- 35 3-il)-10,10-dimetil-21,21-dioxido-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4, 2)-tiomorfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazinacicloudenafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-

il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato (Isómero 1; 111 mg, 0,11 mmol), Pd/C, 50 % en peso con H<sub>2</sub>O (30 mg) y NH<sub>4</sub>Cl (60 mg, 1,1 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó a 15 °C durante 10 h. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (3S)-N-((2S)-1-(((6S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-21,21-dioxido-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-tiomorfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metilpirrolidin-3-carboxamida (77 mg, 79 % de rendimiento) como sólido, que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>46</sub>H<sub>66</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>S 890,5; experimental 891,4.

Se llevó a cabo una reacción similar utilizando los isómeros 2, 3 y 4 como material de partida para dar los productos respectivos.

Datos del isómero 2: Partiendo de (120 mg, 0,12 mmol) se obtienen (85 mg, 89 % de rendimiento). LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>46</sub>H<sub>66</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>S 890,5; experimental 891,4.

Datos del isómero 3: A partir de (300 mg, 0,34 mmol) se obtiene (220 mg, 73 % de rendimiento). LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>46</sub>H<sub>66</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>S 890,5; experimental 891,5.

Datos del isómero 4: A partir de (220 mg, 0,21 mmol) se obtiene (147 mg, 71 % de rendimiento). LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>46</sub>H<sub>66</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>S 890,5; experimental 891,4.

**Etapa 15.** A una mezcla de (3S)-N-((2S)-1-(((6S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-21,21-dioxido-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-tiomorfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metilpirrolidin-3-carboxamida (Isómero 1; 77 mg, 0,086 mmol) en DCM (2mL) a 0 °C, se añadió NaHCO<sub>3</sub> sat. (2 mL) y cloruro de prop-2-enoilo (7 mg, 0,077 mmol) en DCM (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, después se añadió H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con DCM (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa para dar (3S)-1-acriloil-N-((2S)-1-(((6S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-21,21-dioxido-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-thiomorfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metilpirrolidina-3-carboxamida (23 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>49</sub>H<sub>68</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>S 944,5; experimental 945,4; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,75 – 8,74 (m, 1H), 7,92 – 7,90 (m, 1H), 7,54 – 7,51 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 1H), 6,71 – 6,60 (m, 1H), 6,32 – 6,25 (m, 1H), 5,77 (dd, J = 10,5, 1,9 Hz, 1H), 5,53 – 5,48 (m, 1H), 4,62 (dd, J = 24,9, 11,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,13 – 4,03 (m, 3H), 3,89 – 3,76 (m, 6H), 3,69 – 3,63 (m, 2H), 3,60 – 3,35 (m, 3H), 3,25 – 3,21 (m, 3H), 3,13 – 3,11 (m, 1H), 3,00 (d, J = 2,3 Hz, 5H), 2,90 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 2,25 – 2,20 (m, 2H), 2,16 – 2,09 (m, 3H), 2,04 – 1,94 (m, 2H),



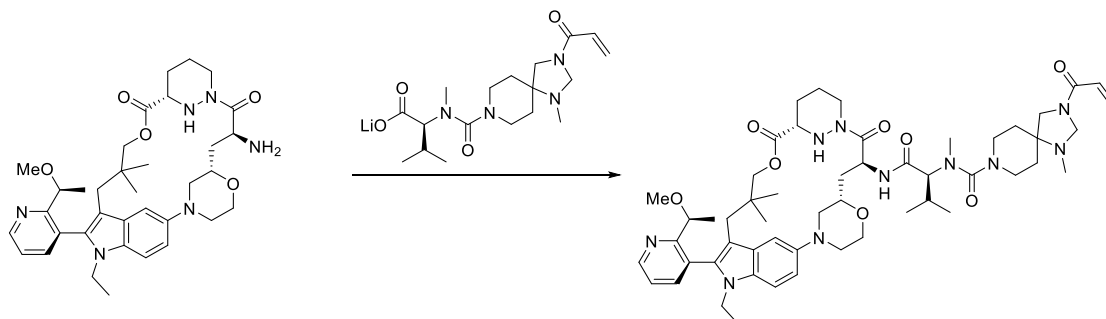
1,80 – 1,72 (m, 2H), 1,46 – 1,43 (m, 3H), 1,29 (m, 3H), 1,26 – 1,22(m, 3H), 1,01 – 0,98 (m, 3H), 0,95 – 0,88(m, 3H), 0,84 – 0,81(m, 3H), 0,62 – 0,59 (m, 2H).

Se llevó a cabo una reacción similar utilizando los isómeros 2, 3 y 4 como material de partida para dar los productos respectivos.

- 5 Datos para el isómero 2: a partir de (110 mg, 0,12 mmol) para dar (24,5 mg, 21 % de rendimiento).  
LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>49</sub>H<sub>68</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>S 944,5; experimental 945,3; RMN 1H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,71 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,91 - 7,78 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 7,25 - 7,03 (m, 2H), 6,65 - 6,56 (m, 1H), 6,30 - 6,22 (m, 1H), 5,76-5,70 (m, 1H), 5,67 - 5,48 (m, 1H), 5,27 (dd, J = 11,7, 8,2 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 4,37 - 4,28  
10 (m, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 1H), 4,18 - 3,98 (m, 3H), 3,97 - 3,83 (m, 4H), 3,82 - 3,62 (m, 4H), 3,60 - 3,41 (m, 3H), 3,28 - 3,20 (m, 2H), 3,14 (d, J = 10,4 Hz, 3H), 3,06 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,96 (s, 1H), 2,89 - 2,77 (m, 1H), 2,73 - 2,55 (m, 1H), 2,48 - 2,34 (m, 1H), 2,33 - 2,18 (m, 3H), 2,13 - 1,95 (m, 2H), 1,90 - 1,84 (m, 1H), 1,80 - 1,67 (m, 2H), 1,43 (m, 3H), 1,27 (s, 1H), 1,14 - 0,95 (m, 4H), 0,94 - 0,85 (m, 4H), 0,82 (d, J = 6,2 Hz, 5H), 0,56 (d, J = 8,7 Hz, 3H).
- 15 Datos para el isómero 3: a partir de (120 mg, 0,13 mmol) para dar (32 mg, 11 % de rendimiento).  
LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>49</sub>H<sub>68</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>S 944,5; experimental 945,5; RMN 1H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,73 (dt, J = 3,8, 1,9 Hz, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,53 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,13 - 6,99 (m, 1H), 6,65 (ddd, J = 35,6, 16,8, 10,5 Hz, 1H), 6,28 (ddd, J = 16,8, 4,9, 1,9 Hz, 1H), 5,75 (td, J = 10,4, 1,9 Hz, 1H), 5,53 - 5,34  
20 (m, 1H), 4,63 (dd, J = 13,4, 11,3 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 2H), 4,00 - 3,82 (m, 5H), 3,82 - 3,45 (m, 7H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 3,14 - 3,02 (m, 4H), 3,02 - 2,87 (m, 5H), 2,62 - 2,34 (m, 3H), 2,33 - 2,17 (m, 3H), 2,10 - 1,94 (m, 1H), 1,69 - 1,52 (m, 1H), 1,46 - 1,39 (m, 3H), 1,27 (s, 2H), 1,23 - 1,16 (m, 3H), 1,16 - 1,01 (m, 2H), 0,96 - 0,90 (m, 3H), 0,88 - 0,74 (m, 6H), 0,73 - 0,63 (m, 3H).
- 25 Datos del isómero 4: A partir de (147 mg, 0,16 mmol) se obtiene (47,2 mg, rendimiento del 31 %).  
LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>49</sub>H<sub>68</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>S 944,5; experimental 945,3; 1H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,73 – 8,72 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,53 – 7,50 (m, 1H), 7,49 – 7,46 (m, 1H), 7,41 – 7,38 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,65 – 6,56 (m, 1H), 6,28 – 6,23 (m, 1H), 5,76 – 5,71 (m, 2H), 4,59 – 4,55 (m, 1H), 4,34 – 4,30 (m, 1H), 4,13 – 4,03 (m, 4H), 3,88 – 3,72  
30 (m, 6H), 3,68 – 3,48 (m, 5H), 3,30 – 3,20 (m, 4H), 3,08 – 3,07 (m, 3H), 3,02 (d, J = 4,1 Hz, 4H), 2,55 – 2,53 (m, 1H), 2,34 – 2,19 (m, 3H), 2,11 – 2,00 (m, 3H), 1,90 – 1,88 (m, 1H), 1,76 – 1,74 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,29 (s, 1H), 1,23 – 1,20 (m, 3H), 0,91 – 0,86 (m, 3H), 0,78 – 0,75 (m, 5H), 0,69 – 0,66 (m, 3H).

**Ejemplo 11. Síntesis de 3-acriloil-N-((2S)-1-(((2S,63S,4S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloudenecafan-4-il)amino)-3-metil-1-**  
35

**oxobutan-2-il)-N,1-dimetil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-8-carboxamida (A199)**



**Etapas 1.** A una mezcla de ((2S,6S,4S)-4-amino-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-

5 piridazincicoundecafan-5,7-diona (150 mg, 0,24 mmol) y (2S)-3-metil-2-{metil[1-metil-3-(prop-2-enoil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il]carbonilamino}butanoato, sal de litio (132 mg, 0,36 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C se añadió HATU (108 mg, 0,28 mmol) y DIPEA (459 mg, 3,5 mmol).

La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL x 2) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se

10 concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y HPLC preparativa para dar 3-acriloil-N-((2S)-1-(((2S,6S,4S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-

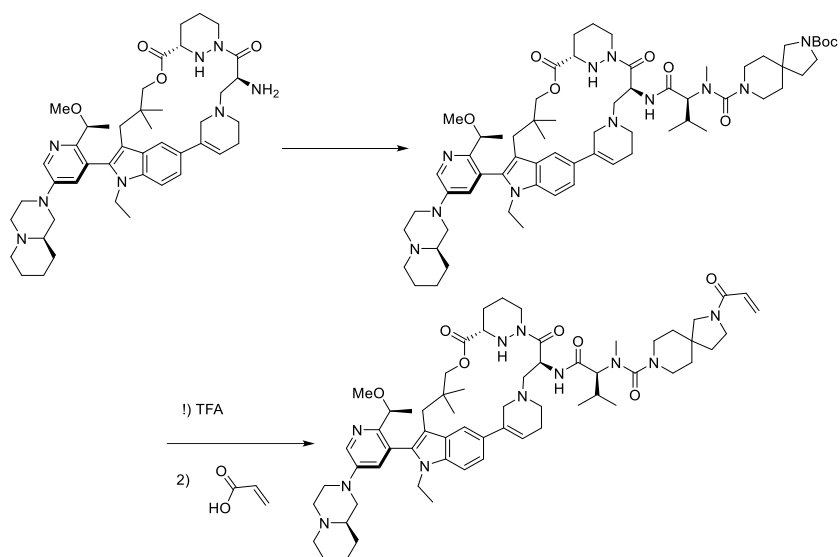
2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicoundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N,1-dimetil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-carboxamida (6,9 mg, 3 % de rendimiento) como

15 sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>53</sub>H<sub>76</sub>N<sub>10</sub>O<sub>8</sub> 980,6; experimental 367,2; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,71 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,14 – 7,04 (m, 2H), 6,67 – 6,44 (m, 1H), 6,31 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,81 – 5,75 (m, 1H), 5,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,51 – 4,13 (m, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,27 – 4,18 (m, 1H), 4,17 – 4,08 (m, 1H), 3,96 – 3,87 (m, 3H), 3,87 – 3,77 (m, 3H), 3,76 – 3,65 (m, 4H),

3,64 – 3,51 (m, 3H), 3,28 – 3,24 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,10 – 3,02 (m, 1H), 2,99 – 2,90 (m, 2H), 2,87 – 2,74 (m, 5H), 2,70 – 2,53 (m, 2H), 2,40 – 2,30 (m, 3H), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 2,14 – 2,05 (m, 2H), 1,98 – 1,88 (m, 3H), 1,79 – 1,68 (m, 2H), 1,65 – 1,47 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,04 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,80 – 0,60 (m, 6H).

20 3,64 – 3,51 (m, 3H), 3,28 – 3,24 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,10 – 3,02 (m, 1H), 2,99 – 2,90 (m, 2H), 2,87 – 2,74 (m, 5H), 2,70 – 2,53 (m, 2H), 2,40 – 2,30 (m, 3H), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 2,14 – 2,05 (m, 2H), 1,98 – 1,88 (m, 3H), 1,79 – 1,68 (m, 2H), 1,65 – 1,47 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,04 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,80 – 0,60 (m, 6H).

**Ejemplo 12. Síntesis de 2-acriloil-N-((2S)-1-(((6S,4S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridincicoundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxamida (A83)**

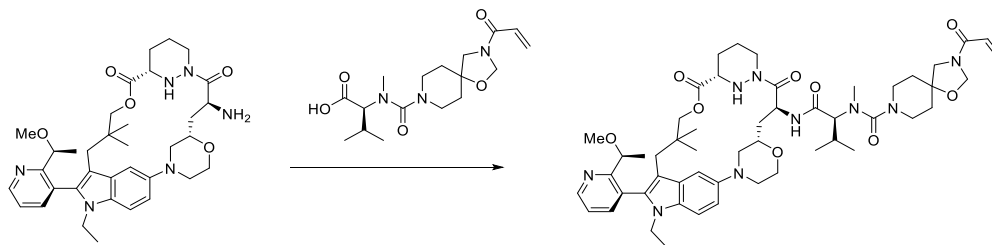


**Etapla 1.** A una mezcla de (63S,4S)-4-amino-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridincicloundecafan-5,7-diona (150 mg, 0,23 mmol) en DMF (2 mL) a 0 °C se añadió ácido (2S)-2-({2-[(ter-butoxi)carbonilo]-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il}carbonilo(metil)amino)-3-metilbutanoico (125 mg, 0,30 mmol), DIPEA (310 mg, 2,34 mmol) y HATU (134 mg, 0,35 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se extrajo con H<sub>2</sub>O (150 mL) y con EtOAc (150 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante TLC preparativa para dar el ter-butil 8-(((2S)-1-(((63S,4S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridinacicloafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato (130 mg, 40 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>64</sub>H<sub>95</sub>N<sub>11</sub>O<sub>8</sub> 1145,7; experimental 1146,7.

**Etapla 2.** A una mezcla de ter-butil 8-(((2S)-1-(((63S,4S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridincicloundecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamoil)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-2-carboxilato (130 mg, 0,12 mmol) en DCM (1,0 mL) a 0 °C se añadió TFA (0,5 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se diluyó con DCM (5 mL) y se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado para ajustar el pH ~9. Se añadió cloruro de prop-2-enoilo (10 mg, 0,11 mmol) en DCM a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O (50 mL) y se extrajo con DCM (150 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (50 mL),

salmuera (50 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante TLC preparativa para dar 2-acriloil-N-((2S)-1-(((6S,4S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)-5-((R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxamida como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>62</sub>H<sub>89</sub>N<sub>11</sub>O<sub>7</sub> 1099,7; experimental 1100,6; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,45 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,41 – 6,21 (m, 2H), 5,93 (dd, J = 7,6, 3,8 Hz, 1H), 5,81 – 5,75 (m, 1H), 4,50 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,20 – 4,04 (m, 3H), 3,98 – 3,71 (m, 8H), 3,63 – 3,48 (m, 2H), 3,46 – 3,36 (m, 2H), 3,30 – 3,15 (m, 3H), 3,12 – 2,97 (m, 6H), 2,93 – 2,76 (m, 6H), 2,64 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 2,55 (d, J = 11,6 Hz, 9H), 2,45 – 2,12 (m, 4H), 1,99 – 1,83 (m, 2H), 1,80 – 1,55 (m, 10H), 1,48 – 1,29 (m, 6H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,93 (dd, J = 22,8, 6,4 Hz, 9H), 0,72 (s, 3H).

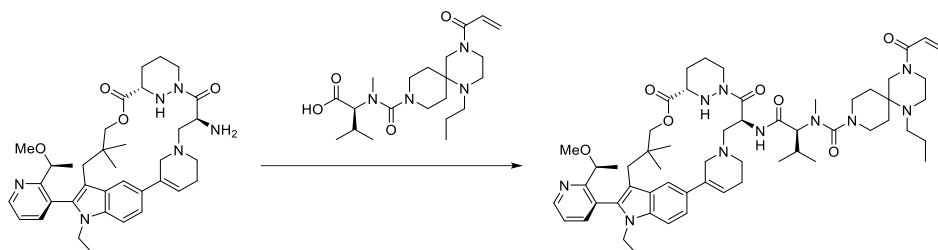
**Ejemplo 13. Síntesis de 3-acriloil-N-((2S)-1-(((2S,6S,4S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-8-carboxamida (A20)**



**Etapla 1.** A una mezcla de (2S,6S,4S)-4-amino-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloundecafano-5,7-diona (450 mg, 0,7 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se añadió H<sub>2</sub>O (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y HPLC preparativa para dar 3-acriloil-N-((2S)-1-(((2S,6S,4S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-morfolin-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazincicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-carboxamida (297 mg, 40 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>52</sub>H<sub>73</sub>N<sub>9</sub>O<sub>9</sub> 967,6; experimental 968,6; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,72 – 8,69 (m, 1H), 8,10 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,89 – 7,80 (m, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 1H), 7,45 – 7,35

(m, 1H), 7,17 – 7,01 (m, 2H), 6,62 – 6,45 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,85 – 5,71 (m, 1H), 5,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,46 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,25 – 4,03 (m, 2H), 3,99 – 3,61 (m, 8H), 3,61 – 3,33 (m, 6H), 3,29 – 3,18 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,99 – 2,71 (m, 6H), 2,68 – 2,46 (m, 2H), 2,30 – 2,17 (m, 1H), 2,12 – 2,02 (m, 2H), 1,96 – 1,54 (m, 8H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,15 – 0,97 (m, 3H), 0,96 – 0,79 (m, 6H), 0,77 – 0,53 (m, 6H).

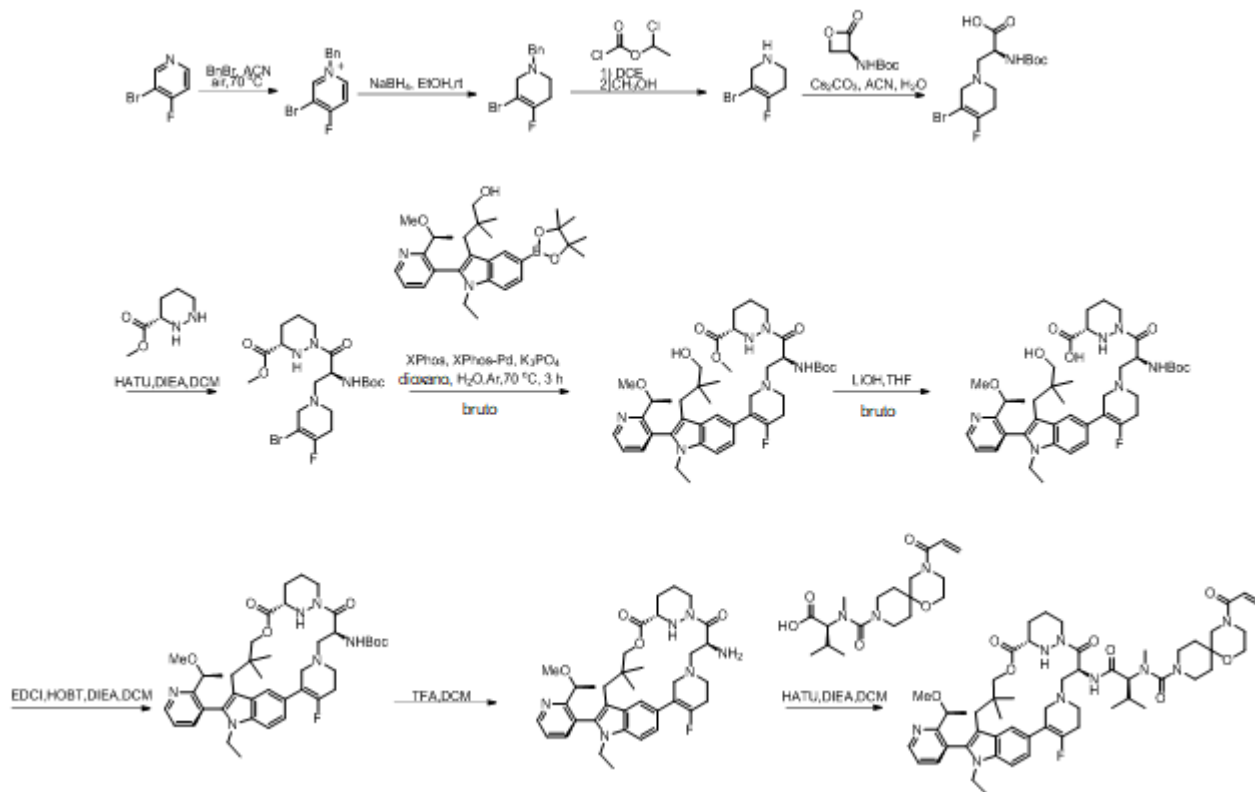
**Ejemplo 14. Síntesis de 4-acriloil-N-((2S)-1-(((63S,4S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridincicloudenecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metil-1-propil-1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano-9-carboxamida (A54)**



**Etapla 1.** A una mezcla de (63S,4S)-4-amino-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridincicloudenecafan-5,7-diona (113 mg, 0,18 mmol) y ácido (2S)-3-metil-2-{metil[4-(prop-2-enil)-1-propil-1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano-9-il]carbonilamino}butanoico, sal de litio (88 mg, 0,22 mmol) en DMF (2 mL) a 0 °C se añadió DIPEA (464 mg, 3,6 mmol) y HATU (82 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se añadió H<sub>2</sub>O (20 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó por HPLC preparativa para dar 4-acriloil-N-((2S)-1-(((63S,4S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indol-6(1,3)-piridazin-2(5,1)-piridincicloudenecafan-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metil-1-propil-1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano-9-carboxamida (26 mg, 14 % de rendimiento) como sólido. LCMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>57</sub>H<sub>82</sub>N<sub>10</sub>O<sub>7</sub> 1018,6; experimental 1019,6; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,73 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,51 (m, 3H), 7,41 – 7,38 (m, 1H), 6,90 – 6,74 (m, 1H), 6,30 – 6,18 (m, 2H), 5,91 – 5,88 (m, 1H), 5,80 – 5,75 (m, 1H), 4,59 – 4,46 (m, 1H), 4,10 – 3,47 (m, 15H), 3,19 – 2,72 (m, 17H), 2,42 – 2,15 (m, 8H), 2,08 – 1,63 (m, 7H), 1,48 – 1,44 (m, 6H), 1,16 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 0,93 – 0,86 (m, 9H), 0,66 (s, 3H).

**Ejemplo 15. Síntesis de 4-acriloil-N-((2S)-1-(((6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>1</sup>-etil-2<sup>4</sup>-fluoro-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloudenecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-**

## 2-il)-N-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxamida (A335)



**Etapla 1.** En un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregaron 3-bromo-4-fluoropiridina (9 g, 1 equiv), 100 mL de ACN y BnBr (10,0 g, 1,2 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 70 °C en atmósfera de aire. El residuo se lavó con acetona (3x5 mL) para proporcionar 1-bencil-3-bromo-4-fluoro-piridina (13 g, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS  $m/z$  = 266,0, 268,0  $[M]^+$ ; se calculó MW: 266,0. .

**Etapla 2.** En un matraz de fondo redondo de 500 mL se agregaron 1-bencil-3-bromo-4-fluoro-piridina (13 g, 48,7mmol, 1,0 equiv), EtOH (200 mL) y  $\text{NaBH}_4$  (7,36 g, 194,668 mmol, 4 equiv) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 0 °C en atmósfera de aire. La reacción se inactivó con agua/hielo a 0 °C. Se concentró la mezcla resultante a presión reducida y el residuo restante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1-bencil-3-bromo-4-fluoro-5,6-dihidro-2H-piridina (8 g, 61 % de rendimiento) como un aceite. ESI-MS  $m/z$  = 270,1, 272,1 $[M+H]^+$ ; se calculó MW: 269,0.

**Etapla 3.** En un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregaron 1-bencil-3-bromo-4-fluoro-5,6-dihidro-2H-piridina (3000 mg, 11,1 mmol, 1,0 equiv) y cloroformiato de cloroetilo (3175,2 mg, 22,2 mmol, 2 equiv) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C en atmósfera de aire. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Luego, se agregó  $\text{CH}_3\text{OH}$  (27,3 mL, 673,6 mmol, 60,7 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a 60 °C en atmósfera de aire. La mezcla se acidificó hasta pH 2 con HCl (dioxano). Los sólidos

precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con acetonitrilo (3x5 mL) para proporcionar 3-bromo-4-fluoro-1,2,5,6-tetrahidropiridina (750 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ESI-MS  $m/z$  = 180,1, 182,1  $[M+H]^+$ ; se calculó MW: 179,0.

**Etapla 4.** En un vial de 40 mL se agregaron 3-bromo-4-fluoro-1,2,5,6-tetrahidropiridina (500 mg, 2,8 mmol, 1,0 equiv), N-[(3S)-2-oxooxetan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (779,89 mg, 4,165 mmol, 1,5 equiv), ACN (5 mL),  $CS_2CO_3$  (2262,4 mg, 6,9 mmol, 2,5 equiv),  $H_2O$  (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 40 °C en atmósfera de aire. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones para proporcionar ácido (2S)-3-(3-bromo-4-fluoro-5,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propanoico (900 mg, 44 % de rendimiento) como un aceite. ESI-MS  $m/z$  = 367,0, 369,0  $[M+H]^+$ ; se calculó MW: 366,1.

**Etapla 5.** En un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregaron ácido (2S)-3-(3-bromo-4-fluoro-5,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propanoico (900 mg, 2,5 mmol, 1,0 equiv), (3S)-1,2-diazinano-3-carboxilato de metilo (424 mg, 2,9 mmol, 1,2 equiv), DCM (20 mL), DIEA (3167,6 mg, 24,5 mmol, 10 equiv) y HATU (1164,9 mg, 3,1 mmol, 1,25 equiv) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C en atmósfera de aire. Se inactivó la reacción con agua a 0 °C. Se extrajo la mezcla resultante con  $CH_2Cl_2$  (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en  $Na_2SO_4$  anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar (3S)-1-[(2S)-3-(3-bromo-4-fluoro-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxilato de metilo (390 mg, 32 % de rendimiento) como un aceite. ESI-MS  $m/z$  = 493,0, 495,0  $[M+H]^+$ ; se calculó MW: 492,1.

**Etapla 6.** En un tubo sellado de 50 mL se agregaron 3-[(2M)-5-(4,5-dimetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-etil-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-3-il]-2,2-dimetilpropan-1-ol (395 mg, 0,85 mmol, 1,20 equiv), (3S)-1-[(2S)-3-(3-bromo-4-fluoro-5,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxilato de metilo (350 mg, 0,71 mmol, 1,0 equiv),  $K_3PO_4$  (451,8 mg, 2,1 mmol, 3 equiv), X-Phos (67,6 mg, 0,14 mmol, 0,2 equiv), precatalizador XPhos de tercera generación (120,1 mg, 0,14 mmol, 0,2 equiv), dioxano (10 mL) y  $H_2O$  (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 70 °C en atmósfera de argón. La reacción se inactivó con agua a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en  $Na_2SO_4$  anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante de producto bruto (340 mg) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ESI-MS  $m/z$  = 779,6  $[M+H]^+$ ; se calculó MW: 778,4.

**Etapla 7.** En un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregaron ácido (2S)-3-(3-bromo-4-fluoro-5,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propanoico (500 mg, 1,0 equiv), THF (5

mL) y LiOH (5 equiv) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C en atmósfera de aire. La reacción se inactivó con agua a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). Las capas de agua combinadas se acidificaron hasta pH 5 con HCl conc. y la mezcla resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 340 mg de ácido (3S)-1-[(2S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-{3-[(2M)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-5-il]-5-fluoro-5,6-dihidro-2H-piridin-1-il}propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxílico como un aceite. ESI-MS m/z = 765,3[M+H]<sup>+</sup>; se calculó MW: 764,4.

**Etapla 8.** En un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregaron ácido (3S)-1-[(2S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-{3-[(2M)-1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-{2-[(1S)-1-metoxietil]piridin-3-il}indol-5-il]-5-fluoro-5,6-dihidro-2H-piridin-1-il}propanoil]-1,2-diazinano-3-carboxílico (340 mg, 0,45 mmol, 1 equiv), DCM (100 mL), DIEA (1723 mg, 13,3 mmol, 30 equiv), HOBT (600,60 mg, 4,440 mmol, 10 equiv) y EDCI (2556,23 mg, 13,320 mmol, 30 equiv) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente en atmósfera de aire. Se inactivó la reacción con agua a 0 °C. Se extrajo la mezcla resultante con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar ((6<sup>3</sup>S,4S)-11-etil-23-fluoro-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafano-4-il)carbamato de *terc*-butilo (220 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z = 747,5[M+H]<sup>+</sup>; se calculó MW: 746,4.

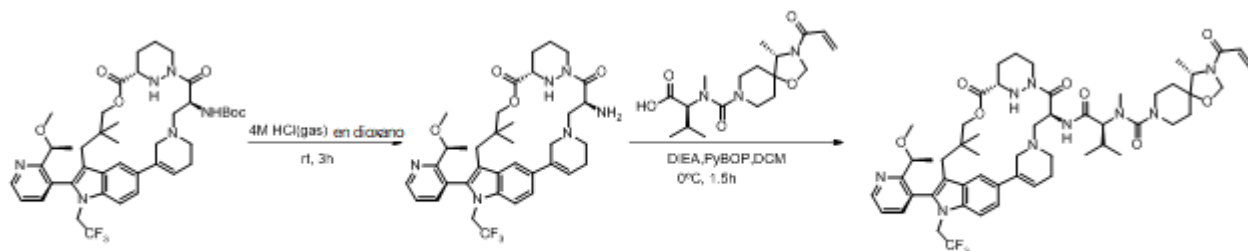
**Etapla 9.** En un vial de 40 mL se agregaron ((6<sup>3</sup>S,4S)-11-etil-23-fluoro-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafano-4-il)carbamato de *terc*-butilo (220 mg, 0,295 mmol, 1 equiv), DCM (3 mL) y TFA (1 mL, 26,926 mmol, 91,42 equiv) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en atmósfera de aire. La reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (ac.) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (6<sup>3</sup>S,4S)-4-amino-1<sup>1</sup>-etil-2<sup>3</sup>-fluoro-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafano-5,7-diona (210 mg, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS m/z = 647,3[M+H]<sup>+</sup>; se calculó MW: 646,4.

**Etapla 10.** En un vial de 40 mL se agregaron (6<sup>3</sup>S,4S)-4-amino-1<sup>1</sup>-etil-2<sup>3</sup>-fluoro-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafano-5,7-diona (200 mg, 0,31 mmol, 1 equiv), DCM (2



mL), DIEA (239,8 mg, 1,9 mmol, 6 equiv), ácido (2S)-3-metil-2-[metil(4-(prop-2-enoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carbonil)amino]butanoico (136,3 mg, 0,37 mmol, 1,2 equiv) y HATU (176,4 mg, 0,46 mmol, 1,5 equiv) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C en atmósfera de aire. Se inactivó la reacción con agua a 0 °C. Se extrajo la mezcla resultante con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto (200 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 4-acriloil-N-((2S)-1-(((6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>1</sup>-etil-2<sup>4</sup>-fluoro-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxamida (61,7 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS m/z = 996,7[M+H]<sup>+</sup>; se calculó MW: 995,6. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,77 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 7,99 – 7,81 (m, 2H), 7,61 – 7,45 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 6,83 (ddd, J = 16,1, 10,3, 5,2 Hz, 1H), 6,16 (dd, J = 16,2, 6,6 Hz, 1H), 5,77 – 5,48 (m, 3H), 4,31 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,13 (dq, J = 38,6, 7,1, 6,6 Hz, 2H), 3,93 – 3,67 (m, 4H), 3,69 – 3,52 (m, 6H), 3,51 (s, 2H), 3,32 – 3,05 (m, 4H), 2,93 (s, 5H), 2,84 – 2,60 (m, 7H), 2,57 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,39 (s, 2H), 2,24 (s, 1H), 2,15 – 1,91 (m, 2H), 1,81 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,75 – 1,47 (m, 5H), 1,42 (d, J = 6,1 Hz, 4H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,81 (dd, J = 23,8, 7,0 Hz, 9H), 0,55 (s, 3H).

**Ejemplo 16. Síntesis de (4S)-3-acriloil-N-((2S)-1-(((6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N,4-dimetil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida (A221)**

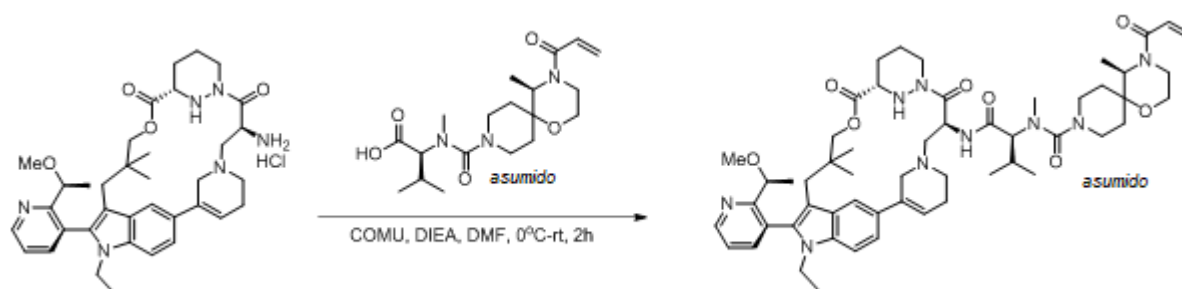


**Etapa 1.** En un vial de 2 L se agregaron ((6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafano-4-il)carbamato de *terc*-butilo (70 g, 89,5 mmol, 1 equiv) en 1,4-dioxano (700 mL), HCl 4N en 1,4-dioxano (700 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo restante se alcalinizó hasta pH = 8 con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2,0 L). Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (3 x 700 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x100 mL) y se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro.

Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (6<sup>3</sup>S,4S)-4-amino-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafano-5,7-diona bruto (61 g) como un sólido blancuzco (**A1**). ESI-MS m/z = 683,3 [M+H]<sup>+</sup>. MW calculado: 682,3.

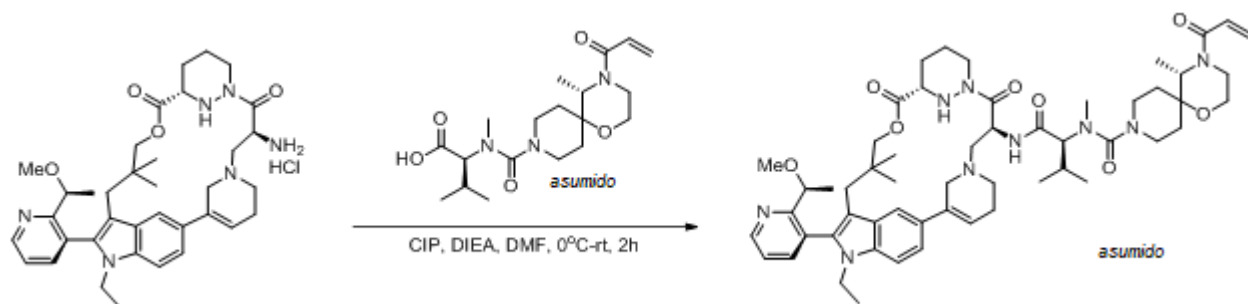
**Etapas 2.** Se agregaron DIEA (461,2 g, 3574,8 mmol, 40 equiv), N-((S)-3-acrilolil-4-metil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carbonil)-N-metil-L-valina (39,39 g, 107,276 mmol, 1,2 equiv) (410 mL, 0,96g/mL en DCM), PyBOP (13,98 g, 102,8 mmol, 1,15 equiv) en DCM (60 mL) gota a gota a 0 °C a una mezcla agitada de (6<sup>3</sup>S,4S)-4-amino-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafano-5,7-diona (61 g, 89,4 mmol, 1 equiv) en DCM (600 mL) en atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (600 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x300 mL) y se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (4S)-3-acrilolil-N-((2S)-1-(((6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N,4-dimetil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida (30,2 g, 32,7 % de rendimiento). ESI-MS m/z = 1032,5 [M+H]<sup>+</sup>. Se calculó MW: 1031,5. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,77 (dd, *J* = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 7,94 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,61 – 6,15 (m, 3H), 5,74 (ddd, *J* = 16,5, 8,9, 2,3 Hz, 2H), 5,48 – 5,33 (m, 2H), 5,20 – 5,05 (m, 1H), 5,02 – 4,92 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,27 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,07 – 3,83 (m, 5H), 3,69 – 3,57 (m, 2H), 3,50 – 3,42 (m, 1H), 3,32 – 3,30 (m, 1H), 3,28 – 3,14 (m, 2H), 3,04 (s, 4H), 2,87 – 2,66 (m, 7H), 2,57 (q, *J* = 5,4 Hz, 1H), 2,48 – 2,43 (m, 1H), 2,23 (s, 2H), 2,08 (ddd, *J* = 14,7, 12,1, 6,5 Hz, 1H), 1,98 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 1,81 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 1,75 – 1,48 (m, 6H), 1,38 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), δ 0,85 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,80 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,71 (s, 3H), 0,59 (s, 3H).

**Ejemplo 17. Síntesis de (5R)-4-acrilolil-N-((2S)-1-(((6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>1</sup>-etil-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N,5-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxamida (A327)**



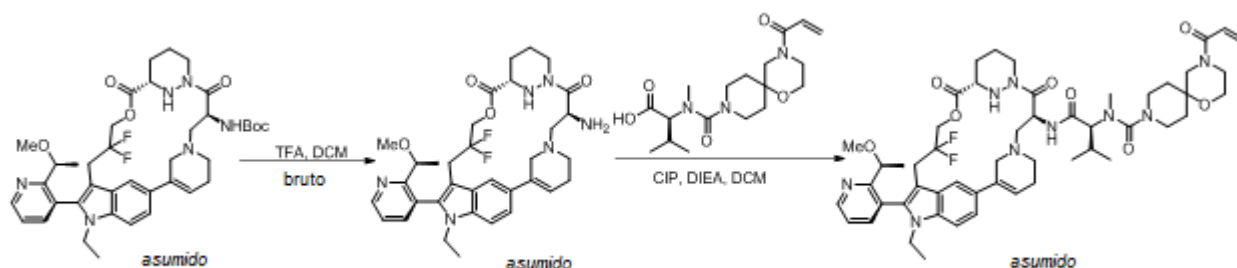
**Etapla 1.** En un vial de 40 mL se agregaron clorhidrato de (6<sup>3</sup>S,4S)-4-amino-1<sup>1</sup>-etil-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafano-5,7-diona (85 mg, 0,13 mmol, 1 equiv), DMF (1 mL), N-((R)-4-acrilolil-5-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carbonil)-N-metil-L-valina (70 mg, 0,18 mmol, 1,4 equiv) y DIEA (670 mg, 5,2 mmol, 40,6 equiv) a 0 °C. Se agregó COMU (50 mg, 0,1 mmol, 0,9 equiv) en DMF (0,5 mL) a una solución agitada gota a gota a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La reacción se inactivó con agua/hielo y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio saturado (3x10 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo restante se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (5R)-4-acrilolil-N-((2S)-1-(((6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>1</sup>-etil-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N,5-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxamida (4,4 mg, 3,5) como un sólido blanco. ESI-MS m/z = 992,7 [M+H]<sup>+</sup>; se calculó MW: 991,6. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,69 (dd, *J* = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 30,9, 8,4 Hz, 2H), 7,50-7,38 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 6,73 (dd, *J* = 16,6, 10,5 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,08 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,75-5,59 (m, 2H), 5,54 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,39-4,17 (m, 2H), 4,15-4,04 (m, 2H), 3,98 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 3,85-3,63 (m, 4H), 3,57 (d, *J* = 11,5 Hz, 4H), 3,14 (s, 1H), 2,88 (d, *J* = 31,1 Hz, 8H), 2,71 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,57 (d, *J* = 18,7 Hz, 6H), 2,38-1,94 (m, 7H), 1,88 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 1,74 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,67-1,41 (m, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,1 Hz, 4H), 1,27-0,93 (m, 9H), 0,90-0,58 (m, 10H), 0,45 (s, 3H).

**Ejemplo 18. Síntesis de (5S)-4-acrilolil-N-((2S)-1-(((6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>1</sup>-etil-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N,5-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxamida (A328)**



**Etapla 1.** En un vial de 40 mL se agregaron clorhidrato de (6<sup>3</sup>S,4S)-4-amino-1<sup>1</sup>-etil-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafano-5,7-diona (100 mg, 0,15 mmol, 1 equiv), DMF (1 mL), DIEA (800 mg, 6,2 mmol, 41,2 equiv) y (N-(S)-4-acrilolil-5-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carbonil)-N-metil-L-valina (80 mg, 0,21 mmol, 1,4 equiv) a 0 °C. Luego, se agregó CIP (45 mg, 0,16 mmol, 1,1 equiv) en DMF (0,5 mL) gota a gota a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en atmósfera de argón, se inactivó con agua/hielo y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio saturado (3x10 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (5S)-4-acrilolil-N-((2S)-1-(((6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>1</sup>-etil-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N,5-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxamida (6,6 mg, 4,4 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z = 992,7 [M+H]<sup>+</sup>; se calculó MW: 991,6. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,69 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,04-7,69 (m, 2H), 7,60-7,26 (m, 4H), 6,74 (t, *J* = 13,7 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,08 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 5,81-5,40 (m, 3H), 4,43-4,18 (m, 2H), 4,16-3,86 (m, 4H), 3,74 (td, *J* = 28,3, 24,5, 9,6 Hz, 4H), 3,55 (d, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,04 (s, 4H), 3,00-2,66 (m, 8H), 2,57 (d, *J* = 17,7 Hz, 6H), 2,38-2,08 (m, 4H), 1,94 (dd, *J* = 41,0, 10,4 Hz, 3H), 1,74 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,65-1,25 (m, 8H), 1,23-0,92 (m, 7H), 0,90-0,59 (m, 10H), 0,46 (s, 3H).

**Ejemplo 19.** Síntesis de 4-acrilolil-N-((2S)-1-(((6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>1</sup>-etil-10,10-difluoro-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,7-dioxo-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxamida (A250)

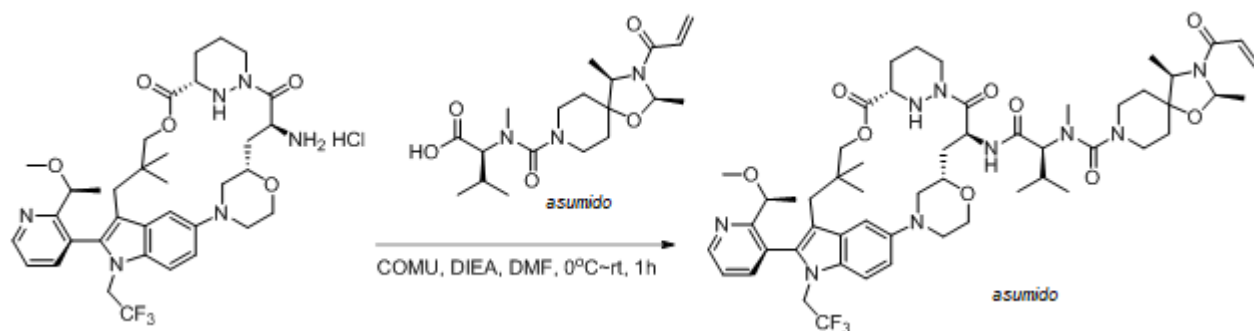


**Etapas 1.** Se agitó una mezcla de ((6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>1</sup>-etil-10,10-difluoro-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,7-dioxo-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafano-4-il)carbamato de *terc*-butilo (80 mg, 0,12 mmol, 1,0 equiv) y TFA (0,3 mL, 4,0 mmol, 32,1 equiv) en DCM (1 mL) durante 2 horas a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se acidificó hasta pH 9 con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (6<sup>3</sup>S,4S)-4-amino-1<sup>1</sup>-etil-10,10-difluoro-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafano-5,7-diona (70 mg, bruto) como un aceite amarillo claro. ESI-MS m/z = 637,3 [M+H]<sup>+</sup>; se calculó MW: 636,3.

**Etapas 2.** Una solución de (6<sup>3</sup>S,4S)-4-amino-1<sup>1</sup>-etil-10,10-difluoro-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafano-5,7-diona (60 mg, 0,09 mmol, 1,0 equiv) en DCM (1 mL) se trató con DIEA (487 mg, 3,7 mmol, 40 equiv) durante 1 minuto a 0 °C en atmósfera de nitrógeno seguido de la adición de ácido (2S)-3-metil-2-[metil (4-(prop-2-enoil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carbonil) amino] butanoico (41mg, 0,1 mmol, 1,2 equiv) y CIP (31,5 mg, 0,1 mmol, 1,2 equiv) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto (70 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 4-acrilil-N-((2S)-1-(((6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>1</sup>-etil-10,10-difluoro-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5,7-dioxo-2<sup>1</sup>,2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>6</sup>,6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-decahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazina-2(5,1)-piridinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxamida (7,2 mg, 7 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ESI-MS m/z = 986,7 [M+H]<sup>+</sup>; se calculó MW: 985,5. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,77 – 8,71 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 18,8, 14,5, 8,5 Hz, 4H), 6,96 – 6,72 (m, 1H), 6,17 (d, J = 21,3 Hz, 2H), 5,79 – 5,68 (m, 2H), 5,39 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,34 – 4,13 (m, 2H), 4,12 – 3,95 (m, 4H), 3,94 – 3,77 (m, 2H), 3,62 (d, J = 23,2 Hz, 4H), 3,47 (dd, J = 22,2, 19,3 Hz, 4H), 3,28 – 3,13 (m, 3H), 3,10 – 3,06 (m, 6H), 2,98 (s, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,70 (s,

3H), 2,21 (s, 2H), 2,11 – 2,04 (m, 1H), 1,97 (d,  $J = 10,6$  Hz, 1H), 1,80 (s, 1H), 1,64 – 1,53 (m, 5H), 1,42 (s, 1H), 1,33 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H), 0,99 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,81 (dd,  $J = 18,0, 6,6$  Hz, 6H).

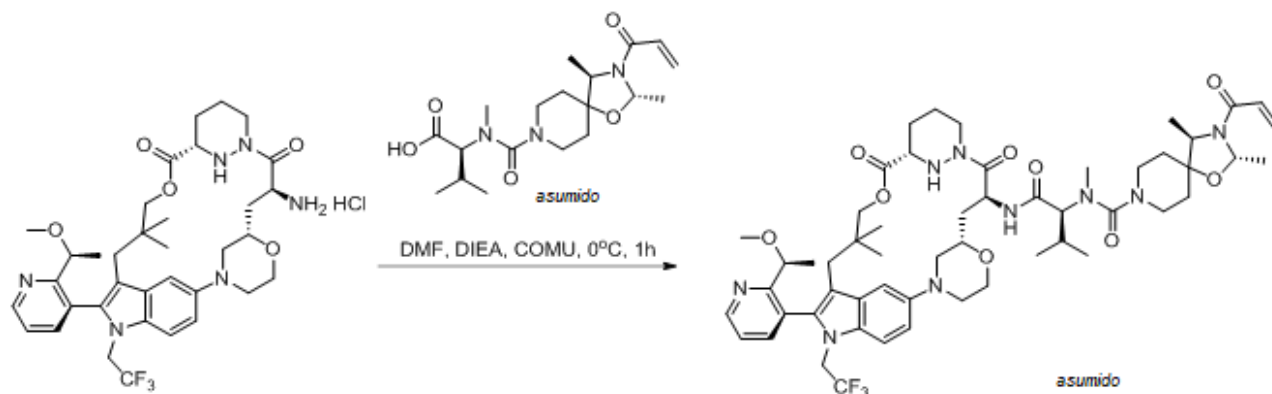
**Ejemplo 20. Síntesis de (2*R*,4*R*)-3-acriloil-N-((2*S*)-1-(((2*S*,6<sup>3</sup>*S*,4<sup>5</sup>)-1<sup>2</sup>-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N,2,4-trimetil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida (A294)**



**Etap 1.** En un vial de 40 mL se agregaron clorhidrato de (2<sup>2</sup>*S*,6<sup>3</sup>*S*,4<sup>5</sup>)-4-amino-1<sup>2</sup>-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-5,7-diona (150 mg, 0,22 mmol, 1,0 equiv), N-((2*R*,4*R*)-3-acriloil-2,4-dimetil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carbonil)-N-metil-L-valina (124,9 mg, 0,32 mmol, 1,5 equiv), DMF, DIEA (1129 mg, 8,7 mmol, 40 equiv), COMU (112 mg, 0,26 mmol, 1,2 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C en atmósfera de aire. Luego, la reacción se inactivó con agua/hielo a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4 x 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (2*R*,4*R*)-3-acriloil-N-((2*S*)-1-(((2<sup>2</sup>*S*,6<sup>3</sup>*S*,4<sup>5</sup>)-1<sup>2</sup>-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N,2,4-trimetil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida (92 mg, 40 %) como un sólido blanco. ESI-MS  $m/z = 1051,5$   $[M+H]^+$ ; se calculó MW: 1049,6. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,75 (dd,  $J = 4,7, 1,7$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,64-7,45 (m, 2H), 7,08 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 6,96 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,67-6,47 (m, 1H), 6,22 (d,  $J = 16,6$  Hz, 1H), 5,75 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 5,42 (d,  $J = 31,1$  Hz, 2H), 5,29-5,05 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,26 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 4,15-3,98 (m, 2H), 3,79 (t,  $J = 12,6$  Hz, 3H), 3,57 (m, 5H), 3,25 (s, 2H), 3,16 (s, 4H), 3,04 (s, 1H), 2,74 (s, 5H), 2,17-1,96 (m, 3H), 1,95-1,46 (m, 11H), 1,38 (dd,  $J = 18,1, 5,6$  Hz, 7H), 1,14 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 0,92-0,69 (m, 10H), 0,37 (s, 3H).

**Ejemplo 21. Síntesis de (2*S*,4*R*)-3-acriloil-N-((2*S*)-1-(((2<sup>2</sup>*S*,6<sup>3</sup>*S*,4<sup>5</sup>)-1<sup>2</sup>-(2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-**

**1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N,2,4-trimetil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida (A309)**



**Etapla 1.** En un vial de 8 mL se agregaron clorhidrato de (2<sup>2</sup>S,6<sup>3</sup>S,4S)-4-amino-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-1<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-5,7-diona (36 mg, 0,050 mmol, 1,00 equiv), N-((2S,4R)-2,4-dimetil-3-(prop-1-en-2-il)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamido)-N-metil-L-valina (22,7 mg, 0,06 mmol, 1,2 equiv), DMF (0,5 mL), DIEA (257 mg, 2,0 mmol, 40 equiv) y COMU (21,30 mg, 0,050 mmol, 1 equiv) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C. La reacción se inactivó con agua/hielo a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo restante se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (2S,4R)-3-acrilil-N-((2S)-1-(((2<sup>2</sup>S,6<sup>3</sup>S,4S)-1<sup>2</sup>-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-10,10-dimetil-5,7-dioxo-1<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-6<sup>1</sup>,6<sup>2</sup>,6<sup>3</sup>,6<sup>4</sup>,6<sup>5</sup>,6<sup>6</sup>-hexahidro-1<sup>1</sup>H-8-oxa-2(4,2)-morfolina-1(5,3)-indola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N,2,4-trimetil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida (7 mg, 13,4 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z = 1050,8 [M+H]<sup>+</sup>; se calculó MW: 1049,6. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,75 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,64-7,46 (m, 2H), 7,04 (d, J = 53,9 Hz, 2H), 6,67 (dd, J = 16,5, 10,4 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,53-5,28 (m, 3H), 5,15 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,26 (d, J = 16,3 Hz, 2H), 4,11 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 11,1 Hz, 3H), 3,59 (s, 7H), 3,17 (s, 8H), 2,72 (s, 6H), 2,03 (d, J = 34,4 Hz, 2H), 1,78 (d, J = 14,7 Hz, 5H), 1,69-1,44 (m, 7H), 1,36 (d, J = 6,1 Hz, 4H), 1,26-1,01 (m, 4H), 0,91-0,71 (m, 10H), 0,36 (s, 3H).

**Tabla 3: Ejemplos de compuestos preparados mediante métodos de la presente invención**

Nota: los valores pueden diferir ligeramente de los valores que se encuentran en otras secciones de esta solicitud debido a diferentes mediciones y redondeos.



| Ej. n.º | Se calculó<br>MW [M+H] | Se observó<br>MW LCMS<br>(ESI) m/z<br>[M+H] | Ej. n.º | Se calculó<br>MW [M+H] | Se observó<br>MW LCMS<br>(ESI) m/z<br>[M+H] |
|---------|------------------------|---------------------------------------------|---------|------------------------|---------------------------------------------|
| A1      | 937,49                 | 938,7                                       | A187    | 1036,57                | 1037,7                                      |
| A2      | 1079,58                | 1081,1                                      | A188    | 1040,55                | 1041,7                                      |
| A3      | 1077,58                | 1078,7                                      | A189    | 994,6                  | 995,9                                       |
| A4      | 1070,63                | 1071,5                                      | A190    | 1036,58                | 1037,8                                      |
| A5      | 1108,61                | 1109,8                                      | A191    | 974,54                 | 975,8                                       |
| A6      | 1086,64                | 1087,9                                      | A192    | 1018,64                | 1019,8                                      |
| A7      | 1030,49                | 1031,9                                      | A193    | 977,57                 | 978,7                                       |
| A8      | 1054,64                | 1055,7                                      | A194    | 1004,62                | 1005,6                                      |
| A9      | 1039,55                | 1040,9                                      | A195    | 976,59                 | 977,6                                       |
| A10     | 965,48                 | 966,2                                       | A196    | 977,57                 | 978,7                                       |
| A11     | 999,47                 | 1000,7                                      | A197    | 990,61                 | 991,4                                       |
| A12     | 1005,53                | 1006,9                                      | A198    | 1017,59                | 1018,9                                      |
| A13     | 990,54                 | 991,9                                       | A199    | 980,58                 | 981,5                                       |
| A14     | 1086,64                | 1087,8                                      | A200    | 1035,58                | 1036,9                                      |
| A15     | 1072,63                | 1073,4                                      | A201    | 1034,63                | 1035,5                                      |
| A16     | 953,46                 | 954,4                                       | A202    | 1003,57                | 1004,5                                      |
| A17     | 1046,5                 | 1047,6                                      | A203    | 980,58                 | 981,5                                       |
| A18     | 1013,5                 | 1014,8                                      | A204    | 1118,65                | 1119,9                                      |
| A19     | 958,53                 | 959,6                                       | A205    | 979,59                 | 980,5                                       |
| A20     | 967,55                 | 968,3                                       | A206    | 1020,62                | 1021,6                                      |
| A21     | 939,52                 | 940,5                                       | A207    | 1038,63                | 1039,5                                      |
| A22     | 1065,59                | 1066,8                                      | A208    | 992,53                 | 993,8                                       |
| A23     | 989,46                 | 990,5                                       | A209    | 1140,61                | 1141,8                                      |
| A24     | 1009,52                | 1010,8                                      | A210    | 1017,53                | 1018,7                                      |
| A25     | 999,48                 | 1000,7                                      | A211    | 1064,64                | 1065,8                                      |
| A26     | 1005,53                | 1006,9                                      | A212    | 1068,64                | 1069,8                                      |
| A27     | 949,54                 | 950,7                                       | A213    | 977,57                 | 978,6                                       |
| A28     | 1032,56                | 1033,4                                      | A214    | 981,57                 | 982,7                                       |
| A29     | 1017,49                | 1018,9                                      | A215    | 991,59                 | 992,8                                       |



| Ej. n.º | Se calculó<br>MW [M+H] | Se observó<br>MW LCMS<br>(ESI) m/z<br>[M+H] | Ej. n.º | Se calculó<br>MW [M+H] | Se observó<br>MW LCMS<br>(ESI) m/z<br>[M+H] |
|---------|------------------------|---------------------------------------------|---------|------------------------|---------------------------------------------|
| A30     | 1099,59                | 1100,8                                      | A216    | 977,57                 | 978,8                                       |
| A31     | 1015,59                | 1016,8                                      | A217    | 979,55                 | 980,5                                       |
| A32     | 1068,58                | 1069,6                                      | A218    | 1075,66                | 1076,8                                      |
| A33     | 1017,49                | 1018,7                                      | A219    | 991,59                 | 992,9                                       |
| A34     | 1063,61                | 1065,1                                      | A220    | 973,54                 | 974,7                                       |
| A35     | 1013,61                | 1014,4                                      | A221    | 1031,55                | 1032,9                                      |
| A36     | 974,54                 | 975,6                                       | A222    | 1102,64                | 1104,05                                     |
| A37     | 949,51                 | 950,5                                       | A223    | 1088,62                | 1089,9                                      |
| A38     | 1008,62                | 1009,6                                      | A224    | 1030,56                | 1031,4                                      |
| A39     | 1064,6                 | 1065,6                                      | A225    | 1033,52                | 1034,4                                      |
| A40     | 944,52                 | 945,8                                       | A226    | 995,58                 | 996,5                                       |
| A41     | 981,57                 | 982,8                                       | A227    | 1020,62                | 1021,9                                      |
| A42     | 981,57                 | 982,3                                       | A228    | 957,55                 | 958,8                                       |
| A43     | 1091,65                | 1092,6                                      | A229    | 957,55                 | 958,5                                       |
| A44     | 1065,64                | 1066,6                                      | A230    | 1049,54                | 1050,8                                      |
| A45     | 930,5                  | 931,7                                       | A231    | 1115,69                | 1117,1                                      |
| A46     | 995,58                 | 996,8                                       | A232    | 1007,58                | 1008,8                                      |
| A47     | 977,57                 | 978,2                                       | A233    | 995,58                 | 996,7                                       |
| A48     | 981,57                 | 982,8                                       | A234    | 981,55                 | 982,8                                       |
| A49     | 976,52                 | 977,5                                       | A235    | 991,59                 | 993                                         |
| A50     | 1082,63                | 1083,9                                      | A236    | 965,57                 | 966,7                                       |
| A51     | 1030,64                | 1031,5                                      | A237    | 1110,66                | 1111,9                                      |
| A52     | 1061,64                | 1062,5                                      | A238    | 1117,67                | 1119,1                                      |
| A53     | 1096,65                | 1098                                        | A239    | 981,57                 | 982,7                                       |
| A54     | 1018,64                | 1019,6                                      | A240    | 1035,54                | 1036,4                                      |
| A55     | 976,59                 | 977,5                                       | A241    | 1019,55                | 1020,9                                      |
| A56     | 1018,64                | 1019,5                                      | A242    | 1033,61                | 1035,5                                      |
| A57     | 971,56                 | 972,7                                       | A243    | 1039,52                | 1040,8                                      |
| A58     | 977,57                 | 978,8                                       | A244    | 979,59                 | 980,8                                       |

| Ej. n.º | Se calculó<br>MW [M+H] | Se observó<br>MW LCMS<br>(ESI) m/z<br>[M+H] | Ej. n.º | Se calculó<br>MW [M+H] | Se observó<br>MW LCMS<br>(ESI) m/z<br>[M+H] |
|---------|------------------------|---------------------------------------------|---------|------------------------|---------------------------------------------|
| A59     | 1048,57                | 1049,5                                      | A245    | 979,59                 | 980,8                                       |
| A60     | 1110,66                | 1112,1                                      | A246    | 979,59                 | 980,8                                       |
| A61     | 948,56                 | 949,5                                       | A247    | 979,59                 | 980,5                                       |
| A62     | 1096,65                | 1097,9                                      | A248    | 965,57                 | 966,9                                       |
| A63     | 977,57                 | 978,8                                       | A249    | 965,57                 | 966,7                                       |
| A64     | 977,57                 | 978,8                                       | A250    | 985,52                 | 986,8                                       |
| A65     | 962,57                 | 963,45                                      | A251    | 1115,69                | 1116,9                                      |
| A66     | 1005,53                | 1006,8                                      | A252    | 1053,57                | 1054,7                                      |
| A67     | 990,61                 | 991,6                                       | A253    | 1130,63                | 1132                                        |
| A68     | 999,56                 | 1000,6                                      | A254    | 1105,63                | 1106,9                                      |
| A69     | 1020,62                | 1021,5                                      | A255    | 1121,62                | 1122,6                                      |
| A70     | 962,57                 | 963,4                                       | A256    | 995,58                 | 996,5                                       |
| A71     | 951,56                 | 952,6                                       | A257    | 1029,62                | 1030,6                                      |
| A72     | 1022,61                | 1023,6                                      | A258    | 1053,53                | 1056,5                                      |
| A73     | 994,6                  | 995,5                                       | A259    | 1062,59                | 1063,5                                      |
| A74     | 1016,62                | 1017,6                                      | A260    | 1058,59                | 1059,5                                      |
| A75     | 1059,66                | 1060,6                                      | A261    | 1087,66                | 1089                                        |
| A76     | 1040,6                 | 1041,6                                      | A262    | 1070,64                | 1071,8                                      |
| A77     | 1034,63                | 1035,5                                      | A263    | 1032,62                | 1033,5                                      |
| A78     | 949,51                 | 950,7                                       | A264    | 1044,58                | 1045,5                                      |
| A79     | 1017,49                | 1018,7                                      | A265    | 1058,59                | 1059,5                                      |
| A80     | 1022,63                | 1023,6                                      | A266    | 1090,6                 | 1091,5                                      |
| A81     | 1004,62                | 1005,5                                      | A267    | 1002,61                | 1003,5                                      |
| A82     | 1022,63                | 1023,6                                      | A268    | 1070,59                | 1071,5                                      |
| A83     | 1099,69                | 1100,6                                      | A269    | 1101,67                | 1102,9                                      |
| A84     | 1008,62                | 1009,5                                      | A270    | 1098,63                | 1099,2                                      |
| A85     | 1113,64                | 1114,6                                      | A271    | 999,59                 | 1000,1                                      |
| A86     | 1031,6                 | 1032,9                                      | A272    | 559,34*                | 560,6*                                      |
| A87     | 1026,61                | 1027,5                                      | A273    | 1101,67                | 1103                                        |

| Ej. n.º | Se calculó<br>MW [M+H] | Se observó<br>MW LCMS<br>(ESI) m/z<br>[M+H] | Ej. n.º | Se calculó<br>MW [M+H] | Se observó<br>MW LCMS<br>(ESI) m/z<br>[M+H] |
|---------|------------------------|---------------------------------------------|---------|------------------------|---------------------------------------------|
| A88     | 991,59                 | 992,8                                       | A274    | 1035,54                | 1036,8                                      |
| A89     | 1056,62                | 1057,8                                      | A275    | 1071,63                | 1072,9                                      |
| A90     | 1007,58                | 1008,8                                      | A276    | 1057,61                | 1058,8                                      |
| A91     | 944,52                 | 945,9                                       | A277    | 1102,64                | 1104,1                                      |
| A92     | 1036,56                | 1037,9                                      | A278    | 1120,64                | 1121,4                                      |
| A93     | 977,57                 | 978,8                                       | A279    | 1003,48                | 1004                                        |
| A94     | 1005,53                | 1006,8                                      | A280    | 1086,55                | 1087,4                                      |
| A95     | 1033,58                | 1034,9                                      | A281    | 1088,6                 | 1089,5                                      |
| A96     | 1058,59                | 1059,6                                      | A282    | 1070,59                | 1071,5                                      |
| A97     | 1062,58                | 1063,9                                      | A283    | 1084,61                | 1085,5                                      |
| A98     | 1011,58                | 1012,8                                      | A284    | 1062,57                | 1063,5                                      |
| A99     | 1063,57                | 1064,8                                      | A285    | 1068,6                 | 1069,7                                      |
| A100    | 1049,55                | 1050,8                                      | A286    | 993,57                 | 994,9                                       |
| A101    | 1061,59                | 532,2                                       | A287    | 1031,55                | 1032,7                                      |
| A102    | 1063,57                | 1064,8                                      | A288    | 1017,49                | 1018,6                                      |
| A103    | 1033,56                | 1034,8                                      | A289    | 963,52                 | 964,6                                       |
| A104    | 928,52                 | 929,8                                       | A290    | 1121,62                | 1122,5                                      |
| A105    | 951,47                 | 952,3                                       | A291    | 1074,61                | 1076,2                                      |
| A106    | 1001,56                | 1002,5                                      | A292    | 1052,55                | 1053,8                                      |
| A107    | 1028,51                | 1029,6                                      | A293    | 1044,54                | 1045,7                                      |
| A108    | 953,54                 | 954,4                                       | A294    | 995,58                 | 996,9                                       |
| A109    | 1003,51                | 1004,8                                      | A295    | 1023,54                | 1024,5                                      |
| A110    | 1061,61                | 1062,9                                      | A296    | 1112,64                | 1113,8                                      |
| A111    | 1029,61                | 1030,9                                      | A297    | 1036,61                | 1037,5                                      |
| A112    | 1103,69                | 1104,5                                      | A298    | 993,57                 | 994,4                                       |
| A113    | 887,47                 | 888,4                                       | A299    | 1042,56                | 1043,4                                      |
| A114    | 953,54                 | 954,5                                       | A300    | 1056,58                | 1057,4                                      |
| A115    | 1080,6                 | 1081,9                                      | A301    | 1062,59                | 1063,4                                      |
| A116    | 991,51                 | 992,7                                       | A302    | 1072,61                | 1073,5                                      |

| Ej. n.º | Se calculó<br>MW [M+H] | Se observó<br>MW LCMS<br>(ESI) m/z<br>[M+H] | Ej. n.º | Se calculó<br>MW [M+H] | Se observó<br>MW LCMS<br>(ESI) m/z<br>[M+H] |
|---------|------------------------|---------------------------------------------|---------|------------------------|---------------------------------------------|
| A117    | 1060,52                | 1062,7                                      | A303    | 989,57                 | 990,26                                      |
| A118    | 994,54                 | 995,4                                       | A304    | 995,58                 | 996,264                                     |
| A119    | 978,52                 | 979,9                                       | A305    | 995,58                 | 996,264                                     |
| A120    | 1079,6                 | 1080,8                                      | A306    | 995,58                 | 996,264                                     |
| A121    | 951,56                 | 952,4                                       | A307    | 1049,56                | 1050,24                                     |
| A122    | 1064,6                 | 1065,8                                      | A308    | 1049,56                | 1050,24                                     |
| A123    | 937,49                 | 938,8                                       | A309    | 1049,56                | 1050,24                                     |
| A124    | 973,54                 | 974,7                                       | A310    | 1049,56                | 1050,24                                     |
| A125    | 1095,66                | 1097                                        | A311    | 1031,55                | 1032,22                                     |
| A126    | 1089,67                | 1090,7                                      | A312    | 1035,54                | 1036,21                                     |
| A127    | 994,54                 | 995,8                                       | A313    | 1099,69                | 1100,6                                      |
| A128    | 983,56                 | 984,5                                       | A314    | 1046,56                | 1047,4                                      |
| A129    | 1044,6                 | 1045,6                                      | A315    | 1099,58                | 1100,4                                      |
| A130    | 995,58                 | 996,5                                       | A316    | 1070,59                | 1071,5                                      |
| A131    | 1020,56                | 1021,3                                      | A317    | 1096,61                | 1097,5                                      |
| A132    | 954,46                 | 955,4                                       | A318    | 1132,72                | 1133,6                                      |
| A133    | 985,58                 | 986,8                                       | A319    | 1035,54                | 1036,7                                      |
| A134    | 1084,57                | 1085,8                                      | A320    | 1035,54                | 1036,6                                      |
| A135    | 934,51                 | 935,5                                       | A321    | 1037,56                | 1038,4                                      |
| A136    | 953,54                 | 954,7                                       | A322    | 1102,62                | 1103,6                                      |
| A137    | 1100,55                | 1101,9                                      | A323    | 1116,63                | 1117,5                                      |
| A138    | 1047,6                 | 1048,9                                      | A324    | 1128,72                | 1129,6                                      |
| A139    | 993,56                 | 994,7                                       | A325    | 1004,62                | 1005,9                                      |
| A140    | 991,51                 | 992,7                                       | A326    | 997,56                 | 998,5                                       |
| A141    | 1027,57                | 1029,5                                      | A327    | 991,59                 | 992,7                                       |
| A142    | 976,52                 | 977,7                                       | A328    | 991,59                 | 992,7                                       |
| A143    | 1057,54                | 1058,7                                      | A329    | 1050,59                | 1051,8                                      |
| A144    | 1046,58                | 1047,9                                      | A330    | 1102,62                | 1103,5                                      |
| A145    | 1025,61                | 1026,5                                      | A331    | 1102,62                | 1103,5                                      |

| Ej. n.º   | Se calculó<br>MW [M+H] | Se observó<br>MW LCMS<br>(ESI) m/z<br>[M+H] | Ej. n.º | Se calculó<br>MW [M+H] | Se observó<br>MW LCMS<br>(ESI) m/z<br>[M+H] |
|-----------|------------------------|---------------------------------------------|---------|------------------------|---------------------------------------------|
| A146      | 937,49                 | 938,4                                       | A332    | 1114,62                | 1115,4                                      |
| A147      | 1009,6                 | 1010,5                                      | A333    | 1035,54                | 1036,5                                      |
| A148      | 1059,56                | 1060,4                                      | A334    | 1035,54                | 1036,5                                      |
| A149      | 933,48                 | 934,7                                       | A335    | 995,56                 | 996,7                                       |
| A150      | 1093,59                | 1095                                        | A336    | 1101,67                | 1102,7                                      |
| A151      | 975,5                  | 976,5                                       | A337    | 1155,65                | 1156,6                                      |
| A152      | 1046,58                | 1047,8                                      | A338    | 1088,62                | 1089,6                                      |
| A153      | 937,49                 | 938,4                                       | A339    | 1087,62                | 1088,65                                     |
| A154      | 996,49                 | 997,5                                       | A340    | 1022,6                 | 1023,5                                      |
| A155      | 1067,6                 | 1068,9                                      | A341    | 1076,57                | 1077,5                                      |
| A156      | 1062,59                | 1063,5                                      | A342    | 963,56                 | 964,6                                       |
| A157      | 1147,57                | 1148,5                                      | A343    | 1009,58                | 1010,6                                      |
| A158      | 1115,56                | 1116,6                                      | A344    | 1009,58                | 1010,5                                      |
| A159      | 991,59                 | 992,5                                       | A345    | 1114,62                | 1115,5                                      |
| A160      | 949,49                 | 950,5                                       | A346    | 1114,62                | 1115,4                                      |
| A161      | 1102,53                | 1104                                        | A347    | 993,57                 | 994,8                                       |
| A162      | 1046,58                | 1047,6                                      | A348    | 993,57                 | 994,8                                       |
| A163      | 1037,52                | 1038,8                                      | A349    | 1114,62                | 1115,5                                      |
| A164      | 937,49                 | 938,5                                       | A350    | 1005,53                | 1006,7                                      |
| A165      | 1068,54                | 1069,6                                      | A351    | 1124,58                | 1125,4                                      |
| A166      | 1018,47                | 1019,7                                      | A352    | 1116,63                | 1117,5                                      |
| A167      | 1059,56                | 1060,4                                      | A353    | 1114,62                | 1115,3                                      |
| A168      | 949,49                 | 950,9                                       | A354    | 1102,62                | 1103,6                                      |
| A169      | 930,54                 | 931,5                                       | A355    | 1116,63                | 1117,5                                      |
| A170      | 949,49                 | 950,8                                       | A356    | 1124,58                | 1125,5                                      |
| A171      | 954,54                 | 955,5                                       | A357    | 1102,62                | 1103,5                                      |
| A172      | 1102,64                | 1103,6                                      | A358    | 1102,62                | 1103,5                                      |
| A173/A174 | 1117,63                | 1118,4                                      | A359    | 1032,65                | 1033,6                                      |

| Ej. n.º          | Se calculó<br>MW [M+H] | Se observó<br>MW LCMS<br>(ESI) m/z<br>[M+H] | Ej. n.º     | Se calculó<br>MW [M+H] | Se observó<br>MW LCMS<br>(ESI) m/z<br>[M+H] |
|------------------|------------------------|---------------------------------------------|-------------|------------------------|---------------------------------------------|
| <b>A175</b>      | 954,54                 | 955,5                                       | <b>A360</b> | 1116,63                | 1117,6                                      |
| <b>A176</b>      | 1081,44                | 1082,4                                      | <b>A361</b> | 1116,63                | 1117,6                                      |
| <b>A177/A178</b> | 963,56                 | 964,4                                       | <b>A362</b> | 1044,58                | 1045,4                                      |
| <b>A179</b>      | 1079,65                | 1080,4                                      | <b>A363</b> | 1044,58                | 1045,5                                      |
| <b>A180/A181</b> | 1063,66                | 1064,4                                      | <b>A364</b> | 976,59                 | 977,8                                       |
| <b>A182</b>      | 978,52                 | 979,5                                       | <b>A365</b> | 994,6                  | 995,75                                      |
| <b>A183</b>      | 1047,6                 | 1048,8                                      | <b>A366</b> | 1004,62                | 1005,5                                      |
| <b>A184</b>      | 949,49                 | 950,7                                       | <b>A367</b> | 994,6                  | 995,65                                      |
| <b>A185</b>      | 985,58                 | 986,9                                       | <b>A368</b> | 991,59                 | 992,6                                       |
| <b>A186</b>      | 995,58                 | 996,3                                       |             |                        |                                             |

\*[M/2+H]

### Ensayos biológicos

Todos los compuestos muestran una IC<sub>50</sub> de 3 µM o menos en el ensayo de potencia de pERK de H358 (K–Ras G12C) y/o el ensayo de potencia de pERK de MiaPACA–2 (K–Ras G12C), cada uno descrito a continuación.

#### **Ensayo de potencia: pERK**

El objetivo de este ensayo es medir la capacidad de los compuestos de prueba para inhibir K–Ras en las células. La activación de K–Ras induce un aumento de la fosforilación de ERK en la treonina 202 y la tirosina 204 (pERK). Este procedimiento mide la disminución de la pERK celular en respuesta a los compuestos de ensayo. El procedimiento descrito a continuación en células NCI–H358 es aplicable a K–Ras G12C.

*Nota:* Este protocolo puede ejecutarse sustituyendo otras líneas celulares para caracterizar inhibidores de otras variantes de RAS, incluyendo, por ejemplo, AsPC–1 (K–Ras G12D), Capan–1 (K–Ras G12V) o NCI–H1355 (K–Ras G13C). A continuación figura un protocolo adicional con respecto a una línea celular de G13C modificada.

Las células NCI–H358 se cultivan y mantienen utilizando los medios y procedimientos recomendados por la ATCC. El día anterior a la adición del compuesto, las células se colocan en

placas de cultivo celular de 384 pocillos (40 µl/pocillo) y se cultivan durante la noche en una incubadora a 37 °C y 5 % de CO<sub>2</sub>. Los compuestos de prueba se preparan en 10 diluciones triples en DMSO, con una concentración alta de 10 mM. El día del ensayo, se añaden 40 nL de compuesto de prueba a cada pocillo de la placa de cultivo celular utilizando un manipulador de líquidos Echo550 (LabCyte®). Las concentraciones del compuesto de prueba se ensayan por duplicado. Tras la adición del compuesto, las células se incuban durante 4 horas a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub>. Tras la incubación, se elimina el medio de cultivo y las células se lavan una vez con solución salina tamponada con fosfato.

En algunos experimentos, el nivel de pERK celular se determina utilizando el kit de ensayo AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2 (PerkinElmer). Las células se lisan en 25 µl de tampón de lisis, con agitación a 600 RPM a temperatura ambiente. El lisado (10 µl) se transfiere a una placa Opti de 384 pocillos (PerkinElmer) y se añaden 5 µl de mezcla aceptora. Tras una incubación de 2 horas en la oscuridad, se añade 5 µl de mezcla donante, se sella la placa y se incuba 2 horas a temperatura ambiente. La señal se lee en un lector de placas Envision (PerkinElmer) utilizando la configuración estándar de AlphaLISA. El análisis de los datos brutos se lleva a cabo en Excel (Microsoft) y Prism (GraphPad). La señal se representa frente al logaritmo decimal de la concentración del compuesto, y la IC<sub>50</sub> se determina ajustando un modelo de respuesta de concentración sigmoideal de 4 parámetros.

En otros experimentos, la pERK celular se determina mediante In-Cell Western. Tras el tratamiento con compuestos, las células se lavan dos veces con 200 µl de solución salina tamponada con tris (TBS) y se fijan durante 15 minutos con 150 µl de paraformaldehído al 4 % en TBS. Las células fijadas se lavan 4 veces durante 5 minutos con TBS que contenía 0,1 % de Tritón X-100 (TBST) y luego se bloquean con 100 µl de tampón de bloqueo Odyssey (LI-COR) durante 60 minutos a temperatura ambiente. El anticuerpo primario (pERK, CST-4370, Cell Signaling Technology) se diluye 1:200 en tampón de bloqueo, y se añade 50 µl a cada pocillo y se incuban durante toda la noche a 4°C. Las células se lavan 4 veces durante 5 minutos con TBST. Se añaden el anticuerpo secundario (conejo IR-800CW, LI-COR, diluido 1:800) y la tinción de ADN DRAQ5 (LI-COR, diluido 1:2000) y se incuban 1-2 horas a temperatura ambiente. Las células se lavan 4 veces durante 5 minutos con TBST. Las placas se escanean en un Li-COR Odyssey CLx Imager. El análisis de los datos brutos se realiza en Excel (Microsoft) y Prism (GraphPad). La señal se representa frente al logaritmo decimal de la concentración del compuesto, y la IC<sub>50</sub> se determina ajustando un modelo de respuesta de concentración sigmoideal de 4 parámetros.

El procedimiento descrito a continuación en células MIA PaCa-2 KRAS G13C A12 modificadas se puede aplicar a K-Ras G13C.

Las células MIA PaCa-2 KRAS G13C A12 se cultivaron y se mantuvieron utilizando medios y procedimientos recomendados por la ATCC. El día anterior a la adición del compuesto, las células

se colocaron en placas de cultivo celular de 384 pocillos (8000 células/40 µL/pocillo) y se cultivaron durante la noche en una incubadora a 37 °C con CO<sub>2</sub> al 5 %. Los compuestos de prueba se prepararon en 10 diluciones en 3 veces en DMSO, con una concentración elevada de 10, 1 o 0,1 mM. El día del ensayo, se agregan 40 nL de compuesto de prueba a cada pocillo de la placa de cultivo celular mediante el uso de un manipulador de líquidos Echo550 (LabCyte®). Las concentraciones del compuesto de prueba se analizaron por duplicado. Después de la adición del compuesto, las células se incuban durante 4 horas a 37 °C, con CO<sub>2</sub> al 5 %. Después de la incubación, se elimina el medio de cultivo y las células se lavan una vez con solución salina amortiguada con fosfato.

En algunos experimentos, el nivel de pERK celular se determina utilizando el Kit de ensayo AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2 (PerkinElmer). Las células se lisan en 25 µL de amortiguador de lisis, con agitación a 600 RPM a temperatura ambiente. El lisado (10 µL) se transfiere a una placa Opti de 384 pocillos (PerkinElmer) y se añaden 5 µL de la mezcla aceptora. Después de 2 horas de incubación en la oscuridad, se agregaron 5 µL de mezcla donante, se selló la placa y se incubó 2 horas a temperatura ambiente. La señal se lee en un lector de placas Envision (PerkinElmer) utilizando configuraciones AlphaLISA estándar. El análisis de los datos en bruto se lleva a cabo en Genedata Screener y Prism (GraphPad). Los datos se normalizan mediante el siguiente cálculo: ((señal de muestra - control inferior promedio)/(DMSO promedio - control inferior promedio))\*100. La señal se representa frente al logaritmo decimal de la concentración del compuesto, y la IC<sub>50</sub> se determina ajustando un modelo de respuesta de concentración sigmoideal de 4 parámetros.

En otros experimentos, se determina pERK celular mediante In-Cell Western. Luego del tratamiento con el compuesto, las células se lavaron dos veces con 200 µL de solución salina amortiguada con tris (TBS) y se fijaron durante 15 minutos con 150 µL de paraformaldehído al 4 % en TBS. Las células fijas se lavaron 4 veces durante 5 minutos con TBS que contiene Triton X-100 (TBST) al 0,1 % y luego se bloqueó con 100 µL de amortiguador de bloqueo Odyssey (LI-COR) durante 60 minutos a temperatura ambiente. El anticuerpo primario (pERK, CST-4370, Tecnología de señalización celular) se diluye 1:200 en el amortiguador de bloqueo, y se agregan 50 µL a cada pocillo y se incuban durante la noche a 4°C. Las células se lavaron 4 veces durante 5 minutos con TBST. Se agregaron el anticuerpo secundario (IR-800CW de conejo, LI-COR, diluido 1:800) y tinte de ADN DRAQ5 (LI-COR, diluido 1:2000) y se incubaron 1-2 horas a temperatura ambiente. Las células se lavaron 4 veces durante 5 minutos con TBST. Las placas se analizaron en un generador de imágenes Li-COR Odyssey CLx. El análisis de los datos en bruto se lleva a cabo en Excel (Microsoft) y Prism (GraphPad). La señal se representa frente al logaritmo decimal de la concentración del compuesto, y la IC<sub>50</sub> se determina ajustando un modelo de respuesta de concentración sigmoideal de 4 parámetros.



## **Determinación de la Viabilidad Celular en Líneas Celulares de Cáncer con Mutaciones RAS**

Protocolo: Ensayo de viabilidad celular CellTiter–Glo®

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

El propósito de este ensayo celular es determinar los efectos de los compuestos de prueba en la proliferación de líneas celulares de cáncer humano ((MIA PaCa-2 KRAS G13C A12 (K-Ras G13C), NCI-H358 (K–Ras G12C), AsPC–1 (K–Ras G12D) y Capan–1 (K–Ras G12V)) durante un período de tratamiento de 5 días, cuantificando la cantidad de ATP presente en el punto final utilizando el reactivo CellTiter–Glo® 2.0 (Promega).

Las células se siembran a 250 células/pocillo en 40 µl de medio de crecimiento en placas de ensayo de 384 pocillos y se incuban durante la noche en una atmósfera humidificada de 5 % de CO<sub>2</sub> a 37 °C. El día del ensayo, las soluciones madre de 10 mM de los compuestos de prueba se diluyen primero en soluciones de 3 mM con DMSO al 100 %. Las soluciones de compuestos bien mezcladas (15 µL) se transfieren a los siguientes pocillos que contienen 30 µL de DMSO al 100 %, y se repite la operación hasta que se hace una dilución en serie de 3 veces la concentración de 9 (concentración inicial del ensayo de 10 µM). Los compuestos de ensayo (132,5 nL) se dispensan directamente en las placas de ensayo que contienen células. De manera alternativa, los compuestos de prueba se preparan en diluciones de 9 puntos y 3 veces en DMSO, con una concentración elevada de 10, 1 o 0,1 mM y en el día del ensayo, los compuestos de prueba (40 nL) se reparten directamente en las placas de ensayo que contienen las células. Las placas se agitan durante 15 segundos a 300 rpm, se centrifugan y se incuban en una atmósfera humidificada de 5 % de CO<sub>2</sub> a 37 °C durante 5 días. El día 5, las placas de ensayo y su contenido se equilibran a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. El reactivo CellTiter–Glo® 2.0 (25 µl) se añade, y el contenido de las placas se mezcla durante 2 minutos en un agitador orbital antes de incubarlo a temperatura ambiente durante 10 minutos. La luminiscencia se mide con el PerkinElmer Enspire. Los datos se normalizan mediante lo siguiente: (señal de la muestra/medida del DMSO)\*100. Los datos se ajustan utilizando un ajuste logístico de cuatro parámetros.

### ***Disrupción de la interacción del dominio de unión a Ras de B–Raf (BRAFR<sup>BD</sup>) con K–Ras por los compuestos de la invención (también llamado ensayo FRET o ensayo MOA)***

*Nota – El siguiente protocolo describe un procedimiento para controlar la interrupción de la unión de K–Ras G13C (GMP–PNP) a BRAFR<sup>BD</sup> por un compuesto de la invención. Este protocolo también puede ejecutarse sustituyendo otras proteínas Ras o nucleótidos, que incluyen K-Ras G12C.*

El propósito de este ensayo bioquímico es medir la capacidad de los compuestos de prueba para

facilitar la formación de complejos ternarios entre una isoforma de K-Ras cargada de nucleótidos y la ciclofilina A; el complejo ternario resultante interrumpe la unión a una construcción de BRAF<sup>RBD</sup>, inhibiendo la señalización de K-Ras a través de un efector de RAF. Los datos se presentan como valores de IC<sub>50</sub>.

- 5 En un tampón de ensayo que contenía 25 mM de HEPES pH 7,3, 0,002 % de Tween20, 0,1 % de BSA, 100 mM de NaCl y 5 mM de MgCl<sub>2</sub>, se combinan la ciclofilina A sin etiqueta, la His6-K-Ras-GMPPNP y la GST-BRAF<sup>RBD</sup> en una placa de ensayo de 384 pocillos a concentraciones finales de 25 µM, 12,5 nM y 50 nM, respectivamente. El compuesto se presenta en los pocillos de la placa como una serie de dilución triple de 10 puntos, comenzando con una concentración final de 30 µM.
- 10 Después de la incubación a 25 °C durante 3 horas, se añade una mezcla de anti-His Eu-W1024 y anti-GST alofococianina a los pocillos de la muestra de ensayo a concentraciones finales de 10 nM y 50 nM, respectivamente, y la reacción se incuba durante 1,5 horas adicionales. La señal TR-FRET se lee en un lector de microplacas (Ex 320 nm, Em 665/615 nm). Los compuestos que facilitan la interrupción del complejo K-Ras:RAF se identifican como aquellos que provocan una
- 15 disminución de la relación TR-FRET en relación con los pocillos de control de DMSO.

#### **Paneles de proliferación celular in vitro**

- La potencia de la inhibición del crecimiento celular se evalúa en CrownBio utilizando métodos estándar. Brevemente, las líneas celulares se cultivan en el medio apropiado y luego se colocan en metilcelulosa 3D. La inhibición del crecimiento celular se determina mediante CellTiter-Glo® tras 5
- 20 días de cultivo con concentraciones crecientes de compuestos. La potencia del compuesto se indica como la concentración de inhibición del 50 % (IC<sub>50</sub> absoluta).

- El ensayo se llevó a cabo durante 7 días. El día 1, las células en cultivo 2D se cosechan durante el crecimiento logarítmico y se suspenden en medio de cultivo a 1x10<sup>5</sup> células/ml. Para algunas líneas celulares se utilizan densidades celulares más altas o más bajas en función de una
- 25 optimización previa. Se mezclan 3,5 ml de suspensión celular con un 6,5 % de medio de cultivo con un 1 % de metilcelulosa, lo que da como resultado una suspensión celular en metilcelulosa al 0,65 %. Se distribuyen 90 µl de esta suspensión en los pocillos de 2 placas de 96 pocillos. Se utiliza una placa para la lectura del día 0 y otra para el experimento de punto final. Las placas se incuban durante la noche a 37 C con un 5 % de CO<sub>2</sub>. El día 2, se retira una placa (para la lectura
- 30 del día 0) y se añaden 10 µl de medio de crecimiento más 100 µl de reactivo CellTiter-Glo® a cada pocillo. Tras la mezcla y una incubación de 10 minutos, se registra la luminiscencia en un lector EnVision Multi-Label Reader (Perkin Elmer). Los compuestos en DMSO se diluyen en el medio de crecimiento de manera que la concentración final máxima del compuesto sea de 10 µM, y se realizan diluciones seriadas de 4 veces para generar una serie de 9 puntos de concentración. Se
- 35 añaden 10 µl de solución de compuesto a una concentración final 10 veces mayor a los pocillos de la segunda placa. La placa se incuba durante 120 horas a 37 C y 5 % de CO<sub>2</sub>. El día 7 se retiran

las placas, se añaden 100 µl de reactivo CellTiter–Glo® a cada pocillo y, tras la mezcla y una incubación de 10 minutos, se registra la luminiscencia en un EnVision Multi–Label Reader (Perkin Elmer). Los datos se exportan a GeneData Screener y se modelan con un modelo de respuesta de concentración sigmoïdal para determinar la IC<sub>50</sub> para la respuesta del compuesto.

- 5 No todas las líneas celulares con una determinada mutación de RAS pueden ser igualmente sensibles a un inhibidor de RAS dirigido a esa mutación, debido a la expresión diferencial de transportadores de eflujo, a la distinta dependencia de la activación de la vía de RAS para el crecimiento o a otras razones. Esto ha sido ejemplificado por la línea celular KYSE–410 que, a pesar8 de tener una mutación KRAS G12C, es insensible al inhibidor KRAS G12C (OFF) MRTX–  
10 849 (Hallin et al., Cancer Discovery 10:54–71 (2020)), y la línea celular SW1573, que es insensible al inhibidor KRAS G12C (OFF) AMG510 (Canon et al., Nature 575:217–223 (2019)).

#### ***Modificación covalente selectiva de G13C***

**La FIG. 1A:** Las células NCI-H1975 (WT KRAS), MIA PaCa-2 (KRAS<sup>G12C/G12C</sup>) y MIA PaCa-2 modificada (KRAS<sup>G13C/G13C</sup>) se trataron con 30 nM de Compuesto A (concentración final DMSO al  
15 0,1 %) durante 1 hora en medio completo (DMEM + FBS al 10 % + PenStrep al 1 %). Después del período de tratamiento, las células se lisaron en amortiguador de lisis NP-40 complementado con inhibidor de fosfatasa y proteasa Halt 1X (Thermo). Las proteínas en lisado se separaron mediante SDS-PAGE (gel Bis-Tris NuPage al 12 %, Invitrogen) y se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa. El análisis de transferencia Western se llevó a cabo mediante sondeo de la  
20 membrana con un anticuerpo anti-RAS (Abcam 108602) y la detección de la proteína RAS se llevó a cabo con LiCor Odyssey CLx.

**La FIG. 1B:** Las células NCI-H1975 (WT KRAS), MIA PaCa-2 (KRAS<sup>G12C/G12C</sup>) y MOR (KRAS<sup>G13C/G13C</sup>) se trataron con 50 nM de Compuesto X, un inhibidor de KRAS<sup>G12C</sup> de WO 2021/091982 (A647), y el Compuesto B, un compuesto de la presente invención (concentración  
25 final DMSO al 0,1 %) durante 2 horas en medio completo (RPMI-1640 + FBS al 10 % + PenStrep al 1 % para NCI-H1975 y MOR; DMEM + FBS al 10 % + PenStrep al 1 % para MIA PaCa-2). Después del período de tratamiento, las células se lisaron en amortiguador de lisis NP-40 complementado con inhibidor de fosfatasa y proteasa Halt 1X (Thermo). Las proteínas en lisado se separaron mediante SDS-PAGE (gel Bis-Tris NuPage al 12 %, Invitrogen) y se transfirieron a una  
30 membrana de nitrocelulosa. El análisis de transferencia Western se llevó a cabo mediante sondeo de la membrana con un anticuerpo anti-RAS (Abcam 108602) y la detección de la proteína RAS se llevó a cabo con LiCor Odyssey CLx.

#### ***Inhibición in vivo PK/ID con dosis únicas de KRAS<sup>G13C</sup> usando el Compuesto A, un compuesto de la presente invención***

#### **Métodos:**

El modelo de xenoinjerto derivado de la línea celular NCI-H1734 KRAS<sup>G13C/wt</sup> de cáncer de pulmón

no microcítico humano se usó para un estudio de farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) con dosis única. Los ratones NOD SCID hembras (6-8 semanas) se implantaron por vía subcutánea con células tumorales NCI-H1734 ( $1 \times 10^7$  células/ratón) con Matrigel (relación 1:1 con medio de cultivo) en el flanco derecho. Una vez que los tumores alcanzaron el rango de aproximadamente 400-600 mm<sup>3</sup> según lo medido con el calibrador, los ratones fueron aleatorizados en grupos para empezar la administración del Compuesto A o vehículo. El Compuesto A se administró mediante sonda oral (po) a 100 mg/kg. Los grupos de tratamiento con recolección de muestras en diversos momentos después de la dosificación se resumieron en la Tabla 4 a continuación. Las muestras de tumores se recogieron para evaluar la modulación de la vía RAS/ERK mediante la medición del nivel de ARNm de *DUSP6* humana (PD) en el ensayo de qPCR. Las muestras de plasma se recogieron para evaluar la concentración plasmática libre (PK) mediante ensayo bioanalítico de LC-MS.

Tabla 4. Resumen de grupos de tratamiento, dosis y momentos en el tiempo para el estudio de farmacocinética/farmacodinámica con dosis única usando tumores de NCI-H1734.

| Compuesto/grupo     | Dosis/Régimen | PD, n = 3/momento en el tiempo | PK, n = 3/momento en el tiempo |
|---------------------|---------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Control de vehículo | 10 ml/kg po   | 24h                            | 24h                            |
| Compuesto A         | 100 mg/kg po  | 3 h, 8 h, 24 h                 | 0,5 h, 1 h, 3 h, 8 h, 24 h     |

### Resultados:

En la FIG. 2, el Compuesto A llevó a la inhibición de niveles de ARNm de *DUSP6* en tumores xenoinjertados de NCI-H1734 a 3, 8 y 24 horas después de la dosificación. La inhibición potente de los niveles de *DUSP6* se observaron en una inhibición mayor al 95 % con respecto al control en los momentos de 3 horas y 8 horas. En el momento de 24 horas, donde la concentración plasmática de Compuesto A libre fue indetectable, la inhibición del nivel de *DUSP6* aún se mantuvo con una inhibición de aproximadamente 75 % con respecto al control. En general, el Compuesto A inhibió de forma potente los niveles de ARNm de *DUSP6*, lo cual indicó una supresión fuerte de la señalización de RAS/ERK en el modelo de xenoinjerto derivado de la línea celular NCI-H1734 KRAS<sup>G13C/wt</sup> de cáncer de pulmón no microcítico humano.

### ***Regresiones tumorales en modelos de cánceres de KRASG13C/WT usando el Compuesto A, un compuesto de la presente invención***

#### Métodos:

El modelo de xenoinjerto derivado de la línea celular NCI-H1734 KRAS<sup>G13C/wt</sup> de cáncer de pulmón no microcítico humano se usó para un estudio de eficacia. Los ratones NOD SCID hembras (6-8

semanas) se implantaron por vía subcutánea con células tumorales NCI-H1734 ( $1 \times 10^7$  células/ratón) con Matrigel (relación 1:1 con medio de cultivo) en el flanco derecho. Una vez que los volúmenes tumorales alcanzaron el rango de aproximadamente  $150\text{-}250 \text{ mm}^3$  según lo medido con el calibrador, los ratones fueron aleatorizados en grupos de tratamiento para empezar la administración del Compuesto A o vehículo. El Compuesto A se administró mediante sonda oral (po) a  $100 \text{ mg/kg}$ . Se midió el peso corporal y el volumen tumoral (usando calibrador) dos veces por semana hasta los momentos en el tiempo del estudio. El volumen tumoral ( $\text{mm}^3$ ) se calculó con base en la fórmula:  $\text{ancho}^2 \times \text{largo} \times 0,5$ .

#### **Resultados:**

La FIG. 3 muestra que el Compuesto A dosificado a  $100 \text{ mg/kg}$  mediante sonda oral diariamente llevó a la regresión tumoral en el modelo de xenoinjerto derivado de la línea celular NCI-H1734 KRAS<sup>G13C/wt</sup> de cáncer de pulmón no microcítico humano. Al final del estudio de eficacia de 28 días, se logró una media de regresión tumoral del 11 %.

#### **Métodos:**

El modelo de xenoinjerto derivado del paciente ST2822B KRAS<sup>G13C/wt</sup> de cáncer de pulmón no microcítico humano se usó para un estudio de eficacia. Los fragmentos del tumor ST2822B se extrajeron de ratones hospedadores y se implantaron en ratones lampiños atímicos hembra (inmunodeficientes) de 6-12 semanas. Una vez que los volúmenes tumorales alcanzaron el rango de aproximadamente  $150\text{-}300 \text{ mm}^3$  según lo medido con el calibrador, los ratones fueron aleatorizados en grupos de cinco ratones cada uno para empezar la administración del Compuesto A o vehículo. El Compuesto A se administró mediante sonda oral (po) a  $100 \text{ mg/kg}$ . Se midió el peso corporal y el volumen tumoral (usando calibrador) dos veces por semana hasta los momentos en el tiempo del estudio. El volumen tumoral ( $\text{mm}^3$ ) se calculó con base en la fórmula:  $\text{ancho}^2 \times \text{largo} \times 0,5$ .

#### **Resultados:**

La FIG. 4 muestra que el Compuesto A dosificado a  $100 \text{ mg/kg}$  mediante sonda oral diariamente llevó a la regresión tumoral en el modelo de xenoinjerto derivado del paciente ST2822B KRAS<sup>G13C/wt</sup> de cáncer de pulmón no microcítico humano. Al final del estudio de eficacia de 28 días, se logró una media de regresión tumoral del 30 %.

Si bien la invención se ha descrito en relación con modalidades específicas de esta, se entenderá que es susceptible de modificaciones adicionales y esta solicitud está destinada a cubrir cualquier variación, uso o adaptación de la invención siguiendo, en general, los principios de la invención e incluyendo tales desviaciones de la presente divulgación que estén dentro de la práctica conocida o habitual dentro de la técnica a la que pertenece la invención y puedan aplicarse a las características esenciales establecidas en el presente documento.

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes se incorporan aquí por referencia en su totalidad en la misma medida que si cada publicación individual, patente o solicitud de patente se indicara específica e individualmente para ser incorporada por referencia en su totalidad.